

These byson

1909

LES ICTÈRES
HÉMOLYTIQUES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

LES ICTÈRES HÉMOLYTIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 22 novembre 1909

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

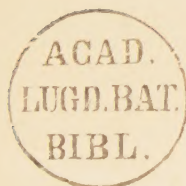
Joseph-Fortuné CHALIER

ANCIEN INTERNE, LAURÉAT DES HOPITAUX

(Prix Saint-Olive 1902. — Prix Bouchet, médecine, 1909)

CHEF ADJOINT DE LABORATOIRE A LA FACULTÉ

Né à Mende, le 18 janvier 1884.



LYON

IMPRIMERIES RÉUNIES

8, RUE RACHAIS, 8

—
1909

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.

DOYEN HONORAIRE
M. LORTET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.		TEISSIER.
Clinique obstétricale et Accouchements.		BARD.
Clinique ophtalmologique		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		JABOULAY.
Clinique des maladies mentales		FABRE.
Clinique des maladies des enfants		ROLLET.
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS.
Physique médicale.		PIERRET.
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL.
Chimie organique et Toxicologie.		POLLOSSON (A.).
Matière médicale et Botanique.		CLUZET.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ.
Anatomie.		X...
Anatomie générale et Histologie.		BEAUVISAGE.
Physiologie.		GUIART.
Pathologie interne.		TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales.		RENAUT.
Anatomie pathologique		MORAT.
Médecine opératoire.		ROQUE.
Médecine expérimentale et comparée.		COLLET.
Médecine légale.		PAVIOT.
Hygiène.		POLLOSSON (M.).
Thérapeutique.		ARLOING.
Pharmacologie		LACASSAGNE.
		COURMONT (J.).
		PIC.
		FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire.	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS.
Pathologie externe	VALLAS.
Maladies des voies urinaires.	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Propédeutique chirurgicale	MM. BERARD,	agrégé
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile.	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Matière médicale	MOREAU,	—
Embryologie.	REGAUD,	—
Anatomie topographique.	PATEL,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL.	REGAUD.	J. LÉPINE.	MOUNEYRAT.
SAMBUC.	COMMANDEUR.	LESIEUR.	LATARJET, ch...
COURMONT (P.)	GAYET.	MARTIN (Et.).	BÉRIEL, ch...
CHATIN.	MOREL.	LAROYENNE.	BRETIN, ch...
VILLARD.	NEVEU-LEMAIRE.	VORON.	
TIXIER.	PATEL.	NOGIER.	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. J. TEISSIER, *Président* ; MM. J. COURMONT et ROQUE, *Assesseurs* ;
M. CHATIN, *Agrégé*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

DU MÊME AUTEUR

- Les découvertes récentes de la physiologie dans le domaine des sécrétions gastriques et intestinales. (En collab. avec A. Chalier.) *Revue générale in Gazette des Hôpitaux*, 24 mars 1906.
- Anévrisme latent de la crosse aortique ouvert dans le poumon. Symphyse du péricarde. Néphrite chronique. (Soc. méd. des Hôp., 20 nov. 1906.) *Lyon médical*, 23 déc. 1906.
- Enorme anévrisme de l'aorte ascendante. (Soc. méd. des Hôp., 20 nov. 1906.) *Lyon médical*, 23 déc. 1906.
- Anévrisme de l'aorte abdominale et des deux artères iliaques primitives. Rupture de la poche gauche dans le tissu cellulaire rétropéritonéal. — Kyste hydatique du foie. (Soc. méd. des Hôp., 22 janvier 1907.) *Lyon médical*, 3 mars 1907.
- Du syndrome de Raynaud dans la fièvre typhoïde. Influence de la tuberculose sur son apparition. (Soc. méd. des Hôp., 29 janvier 1907.) *Lyon médical*, 10 mars 1907.
- Goître plongeant suppuré. Tuberculose thyroïdienne. (Edème en pèlerine par compression des deux troncs veineux brachio-céphaliques. (Soc. nat. de méd., 21 janv. 1907.) *Lyon médical*, 17 mars 1907.
- Le saturnisme pendant un an dans un service hospitalier. (Soc. méd. des Hôp., 5 février 1907.) *Lyon médical*, 24 mars 1907.
- Cancer et diabète. *Archives générales de médecine*, mai 1907.
- Evacuation spontanée d'ascite par perforation de l'intestin. *Province médicale*, 10 août 1907.
- Tumeur périgastrique. Radiographie. Opération. Hydropisie de la vésicule biliaire. Calculs. (En collab. avec MM. J. Courmont et Durand.) (Soc. méd. des Hôp., 21 mai 1907.) *Lyon médical*, 1^{er} sept. 1907.
- Un cas de bacillémie tuberculeuse congénitale. (En collab. avec le prof. J. Courmont.) *Journal de physiologie et de pathologie générale*, sept. 1907.
- Un cas de bacillose chez un fœtus issu de mère tuberculeuse. (En collab. avec M. J. Courmont.) (Soc. méd. des Hôp., 4 juin 1907.) *Lyon médical*, 22 sept. 1907.

- Etranglement herniaire de l'appendice. (En collab. avec M. X. Delore.) (Soc. des Sc. méd., 19 juin 1907.) *Lyon médical*, 19 sept. 1907.) *Lyon médical*, 29 sept. 1907.
- Actinomycose à forme néoplasique. (Soc. des Sc. méd., 19 juin 1907.) *Lyon médical*, 29 sept. 1907.)
- Ulcère calleux de la face antérieure de l'estomac. Estomac biloculaire. Résection annulaire médio-gastrique. (En collab. avec M. X. Delore.) (Soc. des Sc. méd., 3 juil. 1907.) *Lyon médical*, 3 nov. 1907.
- Un cas de nanisme thyroïdien. *Gazette des Hôpitaux*, 19 nov. 1907.
- Cancer du côlon pelvien invaginé dans le rectum. Phénomènes d'occlusion intestinale. Anus cæcal. Exérèse de la tumeur. Cure de l'anus. (En collab. avec M. X. Delore.) (Soc. des Sc. méd., 7 nov. 1907.) *Lyon médical*, 24 nov. 1907.
- Oculo-réaction tuberculeuse : 200 cas (enfants, vieillards, convalescents, etc.). (En collab. avec MM. Lesieur, Gardère, Bonnet.) (Soc. méd. des Hôp., 12 nov. 1907.) *Lyon médical*, 8 décembre 1907.
- Rôle de la tuberculose dans la pathogénie du diabète sucré. *Progrès médical*, 28 déc. 1907.
- De la tuberculose humaine congénitale. Étude critique. (En collab. avec M. Péhu.) *Archives de médecine des enfants*, numéros de janvier et février 1908.
- Paralysie d'une corde vocale d'origine cérébrale. (En collab. avec le prof. Roque.) (Soc. méd. des Hôp., 10 déc. 1907.) *Lyon médical*, 19 janv. 1908.
- Paralysie d'une corde vocale d'origine cérébrale. (En collab. avec le prof. Roque.) *Province médicale*, 29 fév. 1908.
- Perforation intestinale avec péritonite généralisée au cours de l'entérite tuberculeuse. *Bulletin médical*, 15 avril 1908.
- Curieuse malformation de la main et de l'avant-bras droits, datant de 57 ans, et consécutive à l'application d'un appareil vicieux, pour une fracture des deux os de l'avant-bras survenue à l'âge de 8 ans. *Revue d'orthopédie*, mai 1908.
- Syndrôme thalamique. (En collab. avec MM. Roque et Cordier.) (Soc. méd. des Hôp., 17 mars 1908.) *Lyon médical*, 10 mai 1908.
- Tumeur des méninges comprimant le bulbe inférieur et la moelle cervicale supérieure. (En collab. avec MM. Roque et Gignoux.) (Soc. méd. des Hôp., 19 mai 1908.) *Lyon médical*, 19 juillet 1908.
- Valeur diagnostique de l'examen du liquide céphalo-rachidien dans les méningites. (En collab. avec le prof. Roque.) (Soc. méd. des Hôp., 19 mai 1908.) *Lyon médical*, 19 juil. 1908.

Abcès du lobe gauche du foie et pleurésie purulente suraiguë consécutive dus au pneumo-bacille de Friedlander. *Lyon médical*, 2 août 1908.

Syndrome thalamo-capsulaire postérieur. (En collab. avec le prof. Roque.) *Province médicale*, 12 sept. 1908.

Ictère hémolytique et cholémie familiale. (En collab. avec M. Cade.) (Soc. méd. des Hôp., 10 nov. 1908.) *Lyon médical*, 29 nov. 1908.

Des divers modes d'évacuation spontanée des ascites à l'extérieur. (En collab. avec J. Chattot.) *Gazette des Hôpitaux*, 3 déc. 1908.

Cancer de l'estomac avec crises gastralgiques chez un tabétique.) En collab. avec le prof. Roque.) (Soc. méd. des Hôp., 8 déc. 1908.) *Lyon médical*, 20 déc. 1908.

Anévrisme de l'aorte thoracique descendante chez un tabétique. Mort par péricardite et médiastinite suppurées. (En collab. avec Vincent.) (Soc. de méd., 18 nov. 1908.) *Lyon médical*, 3 janv. 1909.

Sur une forme rare de maladie de Raynaud simulant la maladie de Morvan. (En collab. avec M. Mouisset.) (Soc. méd. des Hôp., 26 janv. 1909.) *Lyon médical*, 14 fév. 1909.

Hématémèses mortelles par rupture de varices œsophagiennes dans la cirrhose¹ du foie. (En collab. avec M. Mouisset.) (Soc. méd. des Hôp., 23 mars 1909.) *Lyon médical*, 11 avril 1909.

Linite gastrique compliquée de cancer secondaire du foie. (En collab. avec M. Mouisset.) (Soc. nat. de méd., 19 avril 1909.) *Lyon médical*, 16 mai 1909.

Complications rénales de la pneumonie. Abcès du rein et néphrites à pneumocoques. (En collab. avec M. Mouisset.) *Lyon médical*, 23 mai 1909, n° 21.

De l'oblitération des artères iliaques, primitive et externe, sans gangrène du membre inférieur correspondant. (En collab. avec le prof. Roque.) *Presse médicale*, 26 mai 1909, n° 42.

Sténose hypertrophique du pylore, avec épaississement des parois gastriques généralisé à la totalité de l'organe, chez un nourrisson. (En collab. avec le prof. Weill.) (Soc. méd. des Hôp., 11 mai 1909.) *Lyon médical*, 13 juin 1909, p. 1230.

Sur une variété particulière d'érythème polymorphe survenue chez un grand alcoolique. (En collab. avec M. Mouisset.) (Soc. des Sc. méd., 3 mars 1909.) *Lyon médical*, 22 août 1909, t. I, p. 322.

Ictère hémolytique acquis. (En collab. avec le prof. Roque et Nové-Josserand.) *Province médicale*, 1909, n° 36.

Tuberculose cavitaires de la base, greffée sur un ancien foyer de bronchopneumonie, chez un enfant de 1 an 1/2. (Soc. des Sc. méd., 5 mai 1909.) *Lyon médical*.

Tuberculose atténuée ancienne chez un enfant de 15 mois. Péricardites, adhérences pleurales, symphyse du péricarde. Bronchopneumonie banale terminale. (En collab. avec le prof. Weill.) *Soc. des Sc. méd.*, 2 juin 1909.)

Ictère hémolytique acquis à type ictère grave. (En collab. avec MM. Roque et Cordier.) *Soc. méd. des Hôp.*, 9 nov. 1909.

Contribution à l'étude des hématies granuleuses. (En collab. avec M. Gade.) *Soc. méd. des Hôp.*, 9 nov. 1909.

Sur un cas, traité chirurgicalement, d'hypertrophie du thymus avec sténose trachéale, chez un bébé de 4 mois. (En collab. avec MM. Weill et Pélu.) *Société de pédiatrie*, nov. 1909.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Je dédie ce travail, en témoignage
de ma vive affection et de ma profonde
reconnaissance.

A MON FRÈRE, le Docteur ANDRÉ CHALIER

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX
PROFESSEUR A LA FACULTÉ

A mon Maître et Président de thèse

M. le Professeur J. TEISSIER

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
ASSOCIÉ NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A qui je suis très reconnaissant de son enseignement, de sa constante bienveillance à mon égard et du grand honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de mon jury de thèse.

A mon Maître

M. le Professeur G. ROQUE

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE INTERNE

Qui m'a fait l'honneur de me confier les fonctions de chef de laboratoire et qui souvent a daigné m'associer à ses travaux. Je lui suis profondément reconnaissant de ces témoignages de bienveillante sympathie.

Je tiens à remercier aussi tout spécialement :

M. le Professeur WEILL, à qui je suis redevable de mes connaissances en pathologie infantile, et qui m'a guidé avec beaucoup de sollicitude pendant le semestre d'internat passé à sa clinique ;

M. le Professeur J. COURMONT, qui m'a accueilli avec tant d'amabilité au laboratoire d'hygiène et n'a cessé de me témoigner, depuis le début de mon internat, un intérêt tout particulier ;

M. le Professeur LANNOIS, que je remercie de sa bienveillance à mon égard ;

M. le Docteur BRET, médecin des hôpitaux, à qui je conserve la plus affectueuse reconnaissance.

A mes Maîtres des hôpitaux :

Stage : MM. LYONNET et DELORE.

Externat : MM. PONCET, VALLAS, MOUISSET,
JOSSERAND.

Internat : MM. CHATIN, BRET, J. COURMONT,
PONCET, ROQUE, TEISSIER,
MOUISSET, WEILL.

A mes Maîtres de la Faculté :

MM. TRIPIER, ROQUE, J. COURMONT, PAVIOT,
DEVIC, CHATIN, LESIEUR.

A mes Maîtres et Amis

MM. PÉHU, CADE, BÉRIEL, G. MOURIQUAND.

J'ai entrepris ce travail sur les conseils de M. le Professeur J. TEISSIER. C'est au cours de mon semestre d'internat à la clinique de cet excellent maître que j'ai pu examiner minutieusement toute une famille d'ictériques, dont plusieurs présentaient le type hémolytique congénital.

J'ai recueilli quelques observations d'ictères hémolytiques acquis dans les services de mes maîtres, les docteurs ROQUE et MOUISSET, que je prie d'accepter ici tous mes respectueux remerciements.

Le docteur CADE a toujours été pour moi un guide aimable et ne m'a pas ménagé ses conseils au cours de recherches hématologiques faites souvent en commun. Je l'assure de toute ma reconnaissance.

Je remercie le docteur L. MAYET des indications bibliographiques qu'il a bien voulu me communiquer.

Mes remerciements iront aussi à mes amis, les docteurs SARVONAT, M. GRANET et FRANCHIN, qui ont bien voulu m'aider au cours de certaines traductions.

INTRODUCTION

La pathogénie des ictères se complique de jour en jour, à mesure que s'accumulent des observations plus ou moins disparates et d'interprétation malaisée. Leur classification, telle que l'avait proposée Gubler, paraît, à notre époque, vieillie. Le groupe des ictères biliphéiques reste encore inattaquable, mais les ictères hémaphéiques semblent avoir fait leur temps. Peut-être ne s'agit-il en l'espèce que d'une question de mots. Quelques explications sont nécessaires.

Le sang est un milieu en voie de destruction et de rénovation incessantes. La disparition des globules rouges usés met en liberté de l'hémoglobine; aux dépens de l'hémoglobine le foie élabore la bilirubine, pigment biliaire normal. Un obstacle mécanique au cours de la bile favorise la résorption intrahépatique de la bilirubine. C'est elle qui colore le sérum sanguin, s'élimine par les urines, et donne aux téguments une teinte jaune plus ou moins foncée. Ainsi se trouve réalisé l'ictère par rétention, trouble de l'excrétion biliaire.

Dans d'autres circonstances, l'hématolyse s'exagère sous l'influence de processus toxiques ou infectieux, ou bien des lésions parenchymateuses plus ou moins profondes entravent le jeu régulier de la cellule hépatique. Dès lors la glande faillit à sa tâche; l'hémoglobine n'est plus transformée en pigment biliaire, mais se change

dans le sang en une nouvelle substance, l'hémaphéine, origine d'un groupe important d'ictères.

Cette conception de Gubler, soutenue par Dreyfus-Brisac, se trouve faussée à sa base même, l'hémaphéine n'existant pas. Mais elle a eu tout au moins le mérite de provoquer de nombreuses recherches; et le type clinique, si l'explication pathogénique en est inexacte, doit être conservé. On observe en effet toute une catégorie de malades de qui la teinte jaune plus ou moins franche des muqueuses et de la peau n'a pas pour corollaire la décoloration même passagère des selles, ni la présence de pigments biliaires dans les urines; celles-ci, par contre, renferment de façon à peu près constante des pigments anormaux, notamment de l'urobiline. Mais convient-il d'invoquer alors une pathogénie sanguine?

La constatation de l'urobilinurie a surtout frappé l'attention. Et de l'importance plus ou moins grande que les auteurs attachent à l'urobiline, de la signification qu'ils lui accordent sont nées les diverses classifications des ictères.

Déjà Gerhardt se croyait en droit de décrire, à côté des ictères biliphéiques, des ictères urobiliniques, insistant par là sur le rôle capital de l'urobiline.

Hayem et Tissier concèdent à cette substance la même valeur. Comme les pigments biliaires, elle est l'un des aboutissants de l'hémoglobine. Mais tandis que la cellule hépatique saine aboutit à la formation de bilirubine seulement, la cellule hépatique malade donne naissance à l'urobiline et au pigment rouge brun. De nombreux faits cliniques plaident en faveur de cette opinion. Dès

lors semblerait justifiée la division des ictères en orthopigmentaires et métapigmentaires. L'urobilinurie, signe d'altération profonde de la cellule hépatique, servirait de base à la distinction entre deux groupes d'ictères, différents dans leur cause intime et dans leurs conséquences : les uns, simples effets d'un obstacle à l'écoulement de la bile, et relevant pour le pronostic presque exclusivement de cette cause ; les autres, témoins de la déchéance d'un organe essentiel, et comme tels entraînés d'une gravité originelle particulière.

Cette conception ingénieuse, admise pendant longtemps, soutenue encore par beaucoup d'auteurs, s'effrite de jour en jour. D'une part, il est de moins en moins probable que l'urobiline ait une origine hépatique ; les altérations les plus accusées du foie peuvent ne pas être accompagnées de la présence de ce pigment modifié dans l'urine ; l'urobilinurie existe parfois sans la moindre lésion hépatique ; parfois elle suit un cours anormal et apparaît dans tel ictère biliphéique bénin au début ou à la fin, sans survenir en pleine période d'état. D'autre part, elle n'a aucune signification pronostique ; aussi bien se rencontre-t-elle de façon presque constante chez des ictériques congénitaux qui ne sont pas, à vrai dire, des malades. En outre, elle est incapable de déterminer par elle-même le moindre ictère, étant très diffusible et son pouvoir tinctorial très faible.

C'est le mérite de Gilbert d'avoir établi qu'il n'existe pas d'ictères à pigments biliaires modifiés. Pour l'apparition de l'ictère, la présence de bilirubine dans le sérum est indispensable. Mais tantôt les pigments biliaires du sérum passent dans l'urine, tantôt au con-

traire ils ne franchissent pas le filtre rénal. Par suite, toute idée de pathogénie mise à part, il devient logique de diviser les ictères, avec Gilbert, en choluriques et acholuriques.

La présence de l'urobiline dans l'urine n'aurait donc que la valeur d'un symptôme. Et le problème pathogénique consisterait à dépister la cause de l'acholurie. Les ictères acholuriques seraient dus, selon Gilbert et Herscher, aux modifications subies au niveau du rein par la bilirubine. C'est vouloir lier d'une façon trop étroite l'acholurie et l'urobilinurie. Elles vont souvent de pair ; parfois aussi l'urobilinurie fait défaut ; parfois elle se rencontre dans des urines choluriques. Il faudrait d'ailleurs, pour établir la théorie de façon indiscutable, démontrer l'origine rénale de l'urobiline. On sait quelles critiques ont surgi de tous côtés à ce sujet.

Ainsi sombre tout essai de classification pathogénique basé sur la constatation de pigments normaux ou anormaux dans l'urine. Et c'est seulement à un point de vue clinique que la classification de Gilbert mérite d'être conservée.

Au fond, l'ancien ictère dit hémaphéique, l'ictère acholurique actuel, avec ses urines concentrées, foncées et urobiliques, ne paraît pas pouvoir exister sans la diffusion de la bilirubine dans le sérum, et par là reste rattaché à l'ictère biliaire, comme si la glande hépatique jouait toujours le rôle primordial. Son origine sanguine semble, à l'heure présente, définitivement abandonnée.

Je me suis efforcé, dans ce court préambule, d'exposer aussi clairement et aussi succinctement que possi-

ble les diverses conceptions des auteurs sur la nature intime des « jaunisses ». L'accord est loin d'être établi, et, à l'heure actuelle, il apparaît de toute évidence qu'aucune classification pathogénique des ictères ne satisfait entièrement l'esprit.

Certains faits récents remettent tout en question et, s'il n'y a pas lieu de faire revivre l'hémaphéine, du moins l'origine sanguine de certains ictères s'impose-t-elle plus que jamais à l'attention des médecins. J'ai en vue ici les cas que l'on dénomme couramment aujourd'hui, mais d'un terme un peu irrégulier, ictères hémolytiques.

C'est à ces ictères hémolytiques que je consacre ce travail. Le sujet est intéressant et d'actualité ; il n'a pas encore donné lieu à des revues d'ensemble complètes. Les observations publiées dépassent à peine la quarantaine. En raison de leur nombre restreint, j'espère apporter à mon sujet une contribution personnelle suffisante, puisque j'ai pu suivre de près sept cas d'ictères hémolytiques, trois congénitaux, quatre acquis. Le type symptomatique, avec quelques variantes cliniques, ressort nettement des documents que j'ai eus en main ; mais l'étiologie se révèle parfois assez imprécise. Et s'il est vrai que le signe hématologique essentiel des ictères hémolytiques consiste dans la diminution de la résistance des hématies, il importe d'éclaircir ceci : 1° La fragilité globulaire est-elle à l'origine de l'ictère ? 2° Quelle est la cause et le lieu de la destruction des globules rouges ? Les constatations nécropsiques, les examens histologiques, l'expérimentation n'ont pas jusqu'ici permis une solution décisive et définitive du problème.

DIVISION

Des considérations précédentes découle très simplement le plan que j'ai adopté.

Dans un premier chapitre je donnerai des ictères hémolytiques une définition aussi exacte et aussi complète que possible. Ceci supprimera tout malentendu, et l'on comprendra sans peine que je ne me sois pas attardé à des travaux confus sur la pathogénie des ictères acholuriques en général.

Après un historique des plus brefs, je placerai immédiatement les observations. Elles doivent, à mon sens, précéder la description de la maladie, de même que, pendant l'élaboration de ce travail, elles occupaient la première place et servaient de fil conducteur. En tête, viendront mes cas personnels, publiés *in extenso*. Je ne rapporterai pas dans tous leurs détails les observations des auteurs : il eût été inutile d'allonger démesurément ce mémoire, et je crois avoir fait de chacune d'elles un résumé consciencieux et fidèle malgré sa concision. D'ailleurs, quelques lignes de commentaires, d'une part, indiquent le symptôme particulier, l'agent étiologique spécial, qui confèrent une originalité à tel ou tel cas ; d'autre part, ébauchent une discussion ou contestent une interprétation de l'auteur.

Tous ces documents me permettront ensuite d'envisager l'étiologie sous ses différents aspects : ictères congénitaux, ictères acquis, ictères des nouveau-nés.

Ces variétés étiologiques correspondent à des formes cliniques qui seront décrites successivement après une symptomatologie générale de la maladie.

J'insisterai ensuite sur la valeur sémiologique de certains symptômes, et, au chapitre du diagnostic, j'établirai : 1° les différences qui séparent les ictères hémolytiques de bien d'autres ictères acholuriques; 2° les rapports étroits qui unissent ces ictères hémolytiques avec quelques états morbides, la cholémie familiale en particulier.

Avec l'anatomie pathologique commencera à se poser de façon plus précise encore la question de la nature des ictères hémolytiques.

J'accorderai ensuite une assez grande place à l'expérimentation et aux résultats obtenus soit par les auteurs, soit par moi-même.

Dès lors, en toute connaissance de cause, pourra être abordée la pathogénie. Toutes les théories seront discutées, et, s'il y a lieu, l'une d'entre elles adoptée.

Un mot de traitement terminera ce travail.

DÉFINITION ET HISTORIQUE

A priori, il n'est pas rationnel d'accoupler au mot ictère le qualificatif hémolytique, pour désigner une entité morbide d'un type tout spécial. Depuis les travaux d'Hünefeld (1840), nul n'ignore l'action hémolytique de la bile et la destruction globulaire intense qui suit la ligature expérimentale du cholédoque, ou les injections intravasculaires de bile ou de sels biliaires. En clinique, les ictériques offrent généralement un appauvrissement assez marqué de leur sang en hématies; il convient de faire remarquer toutefois que leurs globules rouges présentent, vis-à-vis des solutions salines de titre décroissant, une résistance d'ordinaire supérieure à la normale. Dans ces conditions, c'est l'ictère lui-même qui est à la base des phénomènes de l'hémolyse.

En des circonstances beaucoup plus rares, ce sont au contraire les phénomènes de l'hémolyse qui sont à l'origine de l'ictère, qui le conditionnent, et ainsi se trouve défini l'*ictère hémolytique* tel qu'on le comprend actuellement.

Pour compléter cette définition, il est utile de donner ici quelques explications supplémentaires.

L'hémolyse, source de l'ictère, relève de deux grandes causes. Ou bien le plasma renferme des substances qui provoquent la destruction des globules, ou bien les globules rouges eux-mêmes possèdent une fragilité par-

ticulière. C'est à cette deuxième catégorie seulement que s'adresse la dénomination ictère hémolytique.

L'observation de L. Tixier ne rentre donc pas dans le cadre de ce sujet : il s'agit d'un enfant qui, en dehors de toute hémorragie, présenta en quelques heures une déglobulisation considérable avec coloration ictérique intense, mais la recherche de la résistance globulaire ne montra pas de fragilité spéciale des hématies; le pouvoir hémolytique du sérum ne fut d'ailleurs pas examiné.

La plupart des *ictères chloroformiques* reconnaissent une origine hépatogène. Il en est cependant d'hématogènes, décrits par Quénu et Küss, le sérum sanguin acquérant alors des propriétés hémolytiques puissantes. Je les éliminerai aussi de ce travail.

Chauffard et Troisier, dans un cas des plus probants, ont établi qu'à côté des ictères hémolytiques vrais, et pouvant les simuler, existent des *ictères dus à la présence d'hémolysines dans le sérum*.

De tels faits ne doivent être envisagés qu'au chapitre du diagnostic.

Il en va de même des *ictères pneumoniques*, à résistance globulaire habituellement normale ou augmentée; leur pathogénie ne ressort pas clairement. S'il faut en croire Troisier, ils seraient dus à la destruction des hématies au sein du foyer hépatisé, destruction facilement mise en évidence; par un chemin détourné, ils rentreraient donc dans la classe des ictères hémolytiques. Sans vouloir en rien contredire ces constatations, on ne peut légitimement adopter pareille conclusion.

A plus forte raison laisserai-je de côté les « ictères

hémolytiques locaux ». Il est sans doute très intéressant de savoir que du sang épanché dans une séreuse ou au voisinage d'un foyer de fracture est capable de donner naissance à de la bilirubine, voire même à de l'urobiline. Ces pigments normaux ou anormaux ne sont donc pas nécessairement l'œuvre de la cellule hépatique. Ces notions, utilisables pour une discussion pathogénique, n'offrent d'intérêt qu'à ce seul titre, dans l'étude que j'ai en vue.

Les éliminations précédentes donnent aux ictères hémolytiques une individualité plus nette. Mais leur définition nécessite un résumé succinct de leurs principaux caractères cliniques et hématologiques. Je dirai donc : *par ictère hémolytique, on désigne un état morbide essentiellement constitué ainsi : ictère acholurique sans signes d'intoxication biliaire, splénomégalie, anémie plus ou moins marquée, avec fragilité globulaire et hématies granuleuses en grand nombre.*

A la suite de Minkowski, Starkiewicz, tout récemment encore, qualifie pareil tableau clinique d'« *ictère acholurique congénital* ». Une telle dénomination est à rejeter. S'il est vrai que l'ictère hémolytique est, dans la règle, acholurique, nul n'ignore que certains ictères acholuriques congénitaux — l'observation de Widal et Ravaut entre autres est là pour le démontrer — s'accompagnent d'une augmentation de la résistance globulaire.

Le terme « *états hémolytiques avec ictère* », quoi qu'en dise Widal n'est pas plus heureux. S'il précise la succession des phénomènes, il n'implique nullement la subordination de l'ictère à la destruction des hématies.

C'est simplement pour me conformer à l'usage, que

je conserverai l'appellation *d'ictères hémolytiques*. Elle non plus n'indique pas la pathogénie spéciale de l'ictère. La seule dénomination qui conviendrait est celle *d'ictères d'origine hémolytique* ou *d'ictères par fragilité globulaire*.

Historique.

Chauffard attribue à Minkowski la paternité des ictères hémolytiques. Dans sa communication, au Congrès de Wiesbaden, intitulée « Sur une affection héréditaire se manifestant sous l'aspect d'un ictère chronique avec urobilinurie, splénomégalie et sidérose rénale », Minkowski rapporte qu'il a observé, dans trois générations d'une même famille, huit membres atteints d'ictère acholurique avec splénomégalie. L'autopsie de l'un d'eux révéla une surcharge pigmentaire du foie et surtout une sidérose rénale intense. De telles constatations permirent au médecin de Strasbourg d'expliquer l'ictère congénital et familial par une « anomalie singulière dans la destruction du pigment sanguin » sous la dépendance possible d'altérations spléniques primitives. C'était entrevoir l'origine sanguine de certains ictères.

La même année (1900) Bettmann arrive à des conclusions identiques. Cependant il attribue à la rate une importance un peu moindre.

Dans la littérature médicale allemande, on trouve des observations de Pick, von Kraunhals, Benjamin et Sluka, Schlagenhauser, Ritter v. Stejskal, etc., qui doivent être rapprochées des précédentes.

Les cas *d'ictères infectieux chroniques splénomégatiques*, sur lesquels Hayem et son élève Lévy ont dès 1898

attiré l'attention, rentrent incontestablement dans le groupe des ictères par fragilité globulaire. Deux de leurs malades, revus l'un par Vaquez et Giroux, l'autre par Hayem lui-même, présentaient en effet une diminution très nette de la résistance globulaire.

Plusieurs des observations de Gilbert, à en juger du moins par les caractères étiologiques et cliniques, revêtent le type particulier de l'ictère hémolytique.

Bien des faits, d'interprétation naguère obscure, s'éclaireissent depuis l'importante découverte de Chauffard. Jusqu'en 1907, on admettait sans conteste que la résistance globulaire était augmentée au cours des ictères; les travaux de Chanel (1880), Maragliano (1885), von Limbeck (1890), Viola et Tarugi (1902), Lang (1902), avaient accrédité cette notion; ceux de Vaquez et Ribierre, utilisant une technique très heureuse, modifiée de celle d'Hamburger, l'avaient définitivement établie. Partant d'une solution de chlorure de sodium non plus à 0,50 p. 100, mais à 0,70, Chauffard constate que certains ictères congénitaux acholuriques s'accompagnent d'une hyporésistance des hématies, et par un raisonnement serré arrive à la conception pathogénique d'un ictère subordonné à la fragilité globulaire. L'entité clinique nouvelle a fait fortune depuis.

Peu de temps après, Widal et ses élèves décrivent, à côté de l'ictère hémolytique congénital de Chauffard, un ictère hémolytique acquis, susceptible d'être engendré par les causes les plus diverses. Ils introduisent en hématologie une nouvelle technique des plus précieuses pour la détermination de la résistance globulaire, en imaginant le procédé dit des hématies déplasmatisées.

Entre temps, Chauffard et Fiessinger découvrent un état spécial propre à certains globules rouges qui, colorés par le liquide de Pappenheim, sans fixation préalable, présentent un aspect granuleux tout particulier. La coloration vitale de Widal et Abrami, au moyen du bleu polychrome de Unna, permet de détecter mieux encore ces hématies granuleuses qui, dans l'hématologie des ictères hémolytiques, viennent comme valeur sémiologique immédiatement après la fragilité des hématies. Ces hématies granuleuses n'ont d'ailleurs rien de commun avec les hématies à granulations basophiles que certains auteurs, notamment Sabrazès et Grawitz, ont signalées dans le saturnisme.

Les découvertes de Chauffard ont eu leur répercussion en pathologie infantile.

Leuret, partisan convaincu depuis plusieurs années déjà de l'*origine sanguine de l'ictère dit idiopathique du nouveau-né*, peut en donner une démonstration ferme.

Sabrazès et Leuret étudient les hématies granuleuses.

Cathala et Daunay, dans un important travail, établissent que la résistance globulaire est à la naissance (sang du cordon) d'autant plus faible que l'ictère aura plus d'intensité.

Dans le rapport documenté de Voron et Bué sur l'ictère des nouveau-nés, cette origine hémolytique de l'ictère idiopathique est également soutenue.

L'anatomie pathologique, commencée avec le protocole d'autopsie, publié par Minkowski, se précise, grâce aux comptes rendus nécropsiques et histologiques de Vaquez, Aubertin et Giroux, Oettinger et Fiessinger, Gandy et Brulé.

Elle sert de base à des conceptions pathogéniques qui mettent aux prises les partisans et les adversaires de l'origine primitivement sanguine de la maladie et essaient de mettre plus particulièrement en évidence qui le rôle du foie, qui le rôle de la rate, etc. Nous les envisagerons d'ailleurs en détail.

Des observations, chaque jour plus nombreuses, apportent leur contribution à l'édification de l'entité clinique. Je ne puis les citer toutes ici. Je rappellerai qu'avec le docteur Cade, j'ai publié l'histoire de toute une famille d'ictériques dont certains avaient une hyporésistance marquée de leurs hématies et j'ai déjà fait entrevoir les relations qui, sans nul doute, rapprochent l'ictère hémolytique de la cholémie familiale de Gilbert.

L'étude de quatre cas d'ictères hémolytiques acquis, dont deux publiés en collaboration avec M. le professeur Roque, m'a permis de vérifier la valeur de certains signes, sur lesquels Widal, Abrami et Brulé ont attiré l'attention, et plus particulièrement l'autoagglutination des globules rouges. Dans deux de ces cas, terminés par la mort, j'ai fait quelques constatations intéressantes à l'autopsie et sous le microscope.

OBSERVATIONS

Observations personnelles.

OBSERVATION I

D..., Joanny, âgé de 28 ans, employé dans une usine de teinture, entré à la clinique du prof. J. Teissier le 24 septembre 1908.

Son grand-père paternel était ictérique depuis l'âge de 40 ans. Il est mort à 74 ans avec des troubles urinaires.

Son père est ictérique. Nous en donnons l'observation.

Il a six frères ou sœurs. Trois d'entre eux sont nettement atteints de jaunisse et nous en donnons les observations. Un quatrième, habitant à l'étranger, le serait aussi. Les autres se portent bien.

Lui-même fait remonter son ictère à l'âge de 11 ans. Cet ictère serait survenu à la suite d'une scarlatine. C'est dans la convalescence de cette maladie qu'on lui aurait reconnu un « teint pas naturel », puis petit à petit l'ictère se précisa. C'est surtout depuis une dizaine d'années qu'il est très marqué. Il subit d'ailleurs des variations notables, et se fonce notamment quand surviennent des crises douloureuse siégeant à l'épigastre et dans les deux hypocondres, et ne se prolongeant guère au delà de quelques heures ou d'une journée; parfois elles ne durent que dix minutes. Jamais d'irradiations dans l'épaule. Il s'agit de douleurs vives sous forme de piquées jointes à une impression de forte constriction à la base du thorax. L'intensité de ces phénomènes est en raison inverse de la longueur des crises. Ces crises sont fré-

quemment accompagnées de vomissements mucobiliaux et précédées parfois de vomissements aqueux, d'aigreurs et de pyrosis.

Dans l'intervalle de ces paroxysmes, l'état général est bon, l'appétit est conservé, les fonctions digestives se font normalement. Les périodes de calme sont plus ou moins longues. Le malade, au total, a éprouvé dans ces dix dernières années une vingtaine de crises.

Dans ces derniers mois elles sont devenues plus fréquentes, et il s'est produit un amaigrissement de 3 à 4 kilogrammes.

Les selles n'ont jamais été décolorées; elles sont plus foncées au moment des paroxysmes.

Jamais de prurit. Pas d'hémophilie. Pas d'autres hémorragies que quelques rares épistaxis.

Au moment des accès les urines sont très foncées, couleur bière brune. Urine bien.

Jamais d'affections vénériennes. Pas d'alcoolisme. Aucune autre maladie antérieure, en dehors des phénomènes liés à son ictère, qu'une scarlatine à l'âge de 11 ans et une otite suppurée à l'âge de 25 ans, suivie d'accidents méningitiques.

La femme du malade se porte bien et n'a jamais eu de fausse couche. Les deux enfants, âgés l'un de 30 l'autre de 15 mois, sont en bonne santé. Aucun n'aurait le teint jaune.

Examen actuel. — Le malade a conservé ses forces, bien qu'il ait légèrement maigri dans ces derniers mois.

Il présente une teinte jaune citron de la peau et des muqueuses. Sur son tégument cutané on ne trouve aucune tache rappelant le xanthélasma. Pas de traces de grattage.

La rate est très grosse. Elle déborde largement le rebord costal et atteint la ligne horizontale passant par l'ombilic. Elle n'est pas très sensible à la pression.

Le foie ne déborde pas le rebord costal, mais remonte un peu haut.

Au cœur on perçoit un petit souffle mésosystolique inconstant et sans propagation au niveau de la pointe. Pas de bradycardie (pouls : 84 pulsations par minute).

Rien d'anormal aux poumons.

L'examen des urines (Morel et Philippe) donne les résultats suivants :

Urines abondantes (1,420 cc. par 24 heures), un peu hautes en couleur.

Densité : 1015.

Ni sucre, ni albumine.

Pas de pigments biliaires.

Urobiline en quantité très notable.

Urée : 16 gr. 20 au litre.

Chlorures : 8 gr. 45 au litre ;

Phosphates : 1 gr. 90 au litre ;

Pas de glycosurie alimentaire.

Pas d'intermittences de la glaucurie.

Examen des fèces : coloration normale. Épreuve de Weber négative.

Radioscopie (Chanoz) : montre une très grosse rate. Le foie est légèrement hypertrophié.

Examen du sang : a) Sang recueilli par piqûre du doigt. Numération :

Globules rouges, 2,207,000 par millimètre cube.

Globules blancs, 11,400 par millimètre cube.

Sur lames sèches on note la diminution du diamètre moyen des hématies, pas de poikilocytose nette, une polychromatophilie marquée.

Il existe le pourcentage suivant par coloration à l'hématéine éosine :

Polynucléaires : 79 p. 100.

Mononucléaires : 20 p. 100.

Éosinophiles : 1 p. 100.

Sur lames colorées par le triacide d'Ehrlich :

Polynucléaires neutrophiles : 79 p. 100.

Mononucléaires non granuleux : 18,9 p. 100.

Myélocytes : 0,9 p. 100.

Éosinophile : 1,2 p. 100.

Un globule rouge à noyau (normoblaste) sur 300 éléments nucléés.

Hémoglobine, 7 p. 100 avec l'appareil de Malassez. La valeur globulaire est donc à peu près normale.

b) Sang recueilli par ponction veineuse.

Le sang ainsi recueilli se coagule dans les délais normaux. La rétraction du caillot s'effectue bien.

Le sérum exsudé est très coloré, il donne la réaction de Gmelin. Le dosage des albumines coagulables du sérum (Morel) donne 72,1 p. 1,000.

La recherche de la résistance globulaire a été faite par le procédé des hématies déplasmatisées de Widal :

Début de l'hémolyse à 0,60 NaCl p. 100.

Hémolyse forte à 0,42 NaCl p. 100.

Hémolyse maxima à 0,38 NaCl p. 100.

Il y a donc un abaissement très notable de la résistance minima.

Une seconde recherche de la résistance globulaire avec du sang complet, recueilli par piqûre du doigt, indique le début de l'hémolyse à 0,56 p. 100. La diminution de la résistance minima est donc ici moins marquée.

La recherche des hématies granuleuses (coloration vitale avec le bleu de Unna) montre que celles-ci sont très abondantes. Elles atteignent la proportion de 20 p. 100.

20 octobre. — Jusqu'ici, pendant son séjour encore court à la clinique, notre malade a présenté une amélioration réelle, son poids a augmenté de 2 kil. 1/2 en trois semaines. L'ictère a eu des variations, mais avec diminution, coïncidant avec une coloration épinard des matières fécales. Un coryza vient de le fonder davantage. Diminution de l'urobilinurie.

La température est restée constamment normale.

La médication jusqu'ici a consisté seulement en ingestion quotidienne de 100 grammes de moelle de veau, que nous avons dû supprimer au bout d'une douzaine de jours, en raison du dégoût qu'elle inspirait et de quelques troubles digestifs qu'elle provoquait. Nous venons de la remplacer par le protoxalate de fer, 0 gr. 40 par jour.

Le 20 octobre nous pratiquons à nouveau l'examen du degré

de la résistance des hématies (procédé des hématies déplasmatisées) :

Début de l'hémolyse à 0,56 NaCl p. 100.

Hémolyse forte à 0,48 NaCl p. 100.

Hémolyse maxima à 0,34 NaCl p. 100.

Il y aurait donc un léger degré de relèvement de la résistance maxima des hématies.

Recherche de l'autoagglutination négative.

Isoagglutination positive avec le sérum d'un malade, négative avec le sérum d'un autre.

Le sérum du malade mis en contact (30 gouttes) avec une goutte de son propre sang ou une goutte d'un sang étranger, porté à l'étuve à 37°, ne présente pas de pouvoir hémolytique spécial.

De même, le sérum d'autres malades dans les mêmes conditions n'a pas de pouvoir hémolytique spécial vis-à-vis du sang du malade.

26 octobre. — Depuis quatre jours les matières ont pris une teinte épinard. Le teint s'est éclairci, sans qu'il y ait toutefois disparition de l'ictère. Aucune douleur. Le malade va mieux, a engraisé, se sent plus vaillant.

27 octobre. — Globules rouges : 3,255,000.

Globules blancs : 12,400.

Valeur globulaire (Sahli) : 0,70.

Hémoglobine (Malassez) : 6 1/2, 7.

Même pourcentage d'hématies granuleuses.

3 novembre. — Globules rouges : 3,410,000.

Globules blancs : 10,912.

6 novembre. — Résistance globulaire (hématies déplasmatisées) :

Début de l'hémolyse : 0,60.

Hémolyse forte : 0,38.

Hémolyse maxima : 0,34.

Autoagglutination négative.

Sérum toujours jaune assez foncé avec réaction de Gmelin positive.

Autohémolyse (30 gouttes sérum D... + une goutte sang D... à l'étuve à 37°) négative en 18 heures, incomplète en 40 heures.

Isohémolyse (30 gouttes sérum D... + une goutte de sang d'une lithiasse biliaire), hémolyse incomplète en 40 heures. Même épreuve négative avec le sang d'une cardiopathie bien compensée.

Dans les urines, peu d'urobiline. Pas de pigments biliaires.

Le malade part chez lui.

A la date du 24 novembre le docteur Rigot, de Saint-Chamond, communique très aimablement les renseignements suivants :

Dès le lendemain de son arrivée, le malade a repris pendant 48 heures une série de crises douloureuses d'une à deux heures de durée chacune. Sensation de constriction violente à l'épigastre et surtout dans la région du foie. Le foie, contre son habitude, était d'ailleurs augmenté de volume et dépassait les fausses côtes de deux travers de doigt. La pression à ce niveau était très douloureuse. Par contre, la rate ni sensible, ni plus grosse que d'ordinaire. En même temps ictère très prononcé, surtout à la face et aux conjonctives, coloration jaune foncé. Urines biliaires. Selles abondantes (8 à 10 par jour), de coloration verte, porracée. Pas de vomissements. Pas d'élévation de température. Après 48 heures toute douleur a disparu, le foie a diminué de volume et l'ictère redevient plus clair. Au sujet de la cause de cette crise, il n'y a eu ni fatigue, ni écart de régime, mais seulement émotion assez vive de retrouver ses deux enfants qu'il n'avait pas vus de quelque temps.

Le malade a été revu le 16 février 1909. Son état est à peu près identique au point de vue somatique. Mais il se dit plus faible.

L'examen de la résistance globulaire par le procédé des hématies déplasmatisées donne :

Début de l'hémolyse à 0,66 NaCl p. 100.

Hémolyse forte à 0,60 NaCl p. 100.

Hémolyse totale à 0,40 NaCl p. 100.

Même abondance d'hématies granuleuses.

OBSERVATION II

D..., Aurélie, âgée de 32 ans, célibataire.

Dès la naissance, l'ictère fut reconnu par les parents. Les conjonctives étaient teintées en jaune, mais la peau à peine pigmentée. Il reste ainsi atténué au point que la malade ne s'en aperçut pas avant l'âge de 15 ans. C'est à cette époque, où elle commença à être réglée, que les téguments prirent une teinte jaune assez nette pour attirer l'attention, et qui depuis s'est progressivement accentuée. Cette teinte est surtout marquée au niveau de la face et des conjonctives.

L'ictère est sujet à variation. Il est des périodes durant dix ou vingt jours en moyenne, parfois un mois où la jaunisse est plus foncée; pendant un laps de temps parfois de plusieurs mois, elle est plus claire.

Dans la même journée existent aussi des alternatives d'accroissement et de diminution. L'ictère est souvent plus foncé le matin que l'après-midi vers 4 ou 5 heures; les dimanches la malade va se promener dans la campagne et elle remarque que son teint devient plus clair.

Jamais de xanthopsie. Pas de prurit.

Les digestions s'effectuent bien. La malade suit un régime où prédominent le laitage, les viandes blanches, et d'où sont exclues les sauces et les matières grasses, qui déterminent un dégoût prononcé et provoquent parfois des vomissements.

La malade va régulièrement à la selle tous les jours. Elle se dit néanmoins constipée. Ses matières sont toujours très dures. Leur coloration est normale, quelquefois jaune clair, d'autres fois surecolorées, jamais décolorées.

De temps en temps, en moyenne trois ou quatre fois par an, surviennent des crises douloureuses à l'épigastre avec irradiations vers la région de l'hypocondre gauche. Ces paroxysmes, qui peuvent, avec une intensité variable, durer une semaine, s'accompagnent de vomissements fréquents, surtout bilieux.

Normalement, pas de douleurs dans la région splénique, au repos.

Depuis assez longtemps, essoufflement facile sous l'influence de certains efforts, tels qu'ascension d'escaliers, marche prolongée. Cette dyspnée d'efforts coïncide avec quelques palpitations et une douleur dans la région de la rate. La malade est un peu faible et anémique. Elle accuse, lorsqu'elle passe brusquement de la position couchée ou penchée en avant, à la station verticale, des lourdeurs de tête, des vertiges. Les épistaxis sont assez fréquentes, sans rapport avec les époques menstruelles, d'ailleurs les règles sont régulières et abondantes.

A l'examen somatique, ictère généralisé à tout le corps, avec coloration franche des conjonctives et des muqueuses buccolinguale et vélo-palatine. Pas de xanthélasma.

Le foie n'est pas gros, il ne dépasse pas le rebord costal et la palpation de l'hypocondre droit n'éveille aucune sensation douloureuse.

La rate est très augmentée de volume. Son pôle inférieur est perçu par la palpation à deux bons travers de doigt au-dessous du rebord costal. Sa matité verticale atteint cinq travers de doigt et sa matité transversale quatre travers de doigt.

Il n'y a rien à relever dans les autres organes, sauf un léger souffle mésosystolique perçu à l'auscultation du cœur dans presque toute l'étendue de l'aire précordiale.

Le pouls bat 84 fois par minute.

Les urines sont hautes en couleur. Elles ne contiennent ni sucre ni albumine. Elles donnent nettement la réaction de l'urobiline. Pas de pigments biliaires.

Examen du sang :

Globules rouges : 2,278,500 par millimètre cube.

Hémoglobine : 6,25 p. 100 avec appareil Malassez.

Globules blancs : 10,300 par millimètre cube.

Le pourcentage des éléments blancs donne les chiffres suivants, avec coloration au triacide :

Polynucléaires neutrophiles : 78 p. 100.

Éosinophiles : 0,5 p. 100.

Mononucléaires : 21,5 p. 100.

Nous avons trouvé en moyenne un globule rouge à noyau (normoblaste) pour 100 globules blancs. Nous avons rencontré un myélocyte sur 300 éléments nucléés.

Les globules rouges sont en général de diamètre plutôt petit. Anisocytose modérée.

Polychromatophilie assez accusée.

Les hématies granuleuses recherchées par le procédé vital de Widal avec le bleu de Unna se montrent dans la proportion de plus de 20 p. 100.

La recherche de la résistance globulaire, par le procédé des hématies déplasmatisées, a donné les résultats suivants :

Début de l'hémolyse : dans 0,58 NaCl p. 100.

Hémolyse forte à : 0,42 NaCl p. 100.

Hémolyse maxima : 0,34 NaCl p. 100.

La coagulation est normale ainsi que la rétraction du caillot.

Le sérum renferme une petite quantité d'urobiline visible à la lumière d'un bec à incandescence. Pas de pigments biliaires dans le sérum. Albumines coagulables du sérum : 71,4 p. 1,000.

OBSERVATION III

D... Édouard, 29 ans, perceur sur métaux, célibataire.

Il n'a pas eu de maladies dans sa première enfance, mais à 13 ans, il contracta, en même temps que son frère Joanny (Obs. I), la scarlatine.

Il devint jaune dès ce moment, mais la coloration de la peau ne devint apparente pour le malade que vers l'âge de 16 ans. La teinte ictérique ne fut très nette que vers 24 ans. Elle est d'ailleurs très variable depuis et présente des alternatives d'accentuation ou d'atténuation dans son intensité. Le malade a remarqué qu'une promenade en plein air et surtout en montagne la fait diminuer très manifestement. Certains jours aussi, sans cause appréciable, l'ictère est plus ou moins foncé. Il ne s'accompagne pas de prurit. Pas de xanthopsie. Jamais d'hémorragies.

Les urines sont d'ordinaire fortement colorées, davantage le soir qu'au réveil.

Les matières n'ont jamais été décolorées; quelquefois teinte jaune clair, le plus souvent normale. Constipation habituelle.

Les digestions sont assez bonnes, à condition de surveiller le régime et d'exclure de l'alimentation les mets épicés, les sauces, les graisses surtout, qui provoquent des renvois, des nausées et une sensation de dégoût.

Le malade ne se sent pas très faible. Cependant il présente quelques troubles légers de la vue, qui se troub'e un peu quand il passe rapidement de la station penchée à la station debout.

Il y a neuf ans, il fut soigné pour des troubles dyspeptiques assez vagues — douleurs abdominales assez imprécises, ballonnement et pesanteur épigastrique après les repas — qui persistèrent, plus ou moins accusés, pendant trois ans.

Il y a six ans survinrent quelques douleurs passagères dans l'hypocondre gauche. Douleurs dorsales il y a deux ans.

Depuis quelque temps, pesanteurs ou mêmes sensations plus ou moins douloureuses dans la région splénique, mais sans irradiation aucune ni à l'épigastre, ni dans le dos, ni dans la région hépatique. Il n'a jamais subi, comme son frère Joanny ou sa sœur Aurélie, de vraies crises douloureuses abdominales.

Pas d'alcoolisme. Aucune affection vénérienne.

L'examen, pratiqué le 11 octobre 1908, révèle un *ictère* net, mais pas très foncé, de teinte citron clair. Il n'existe pas de traces de grattage. Pas de xanthelasma. Pas de bradycardie.

La pointe bat dans le quatrième espace. Petit souffle méso-systolique endopexien. Souffle veineux continu des jugulaires, surtout accusé à droite. Pas de souffle oculaire.

Rien aux poumons.

Le *foie* ne dépasse pas le rebord costal. La palpation de l'hypocondre droit est absolument indolore.

La *rate* est très grosse. Elle descend à 3 centimètres au-dessous d'une ligne horizontale passant par l'ombilic. On perçoit très bien à la palpation les incisures de son bord antérieur. Elle est dure, mais n'est pas sensible; elle garnit tout le flanc

gauche. Verticalement, elle donne une matité de 14 centimètres de hauteur sur 12 centimètres de largeur environ.

Rien d'anormal aux autres organes.

Les *urines* émises peu après le repas sont pâles, mais plus tard (3 ou 4 heures de l'après midi), elles deviennent hautes en couleur. Elles ne renferment ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires, mais donnent nettement la réaction de l'urobiline avec l'acétate de zinc.

Examens du sang :

Globules rouges : 3,433,200 par millimètre cube.

Hémoglobine (avec l'appareil de Malassez) : 7 p. 100.

Globules blancs : 9,300.

L'examen des lames donne pour les globules blancs le pourcentage suivant :

Polynucléaires neutrophiles : 84,5 p. 100.

Eosinophiles : 2 p. 100.

Mononucléaires : 13,5 p. 100.

Nous n'avons vu qu'un seul globule rouge à noyau (normoblaste) sur 250 éléments nucléés. Nous n'avons rencontré aucun myélocyte.

Pas de poikilocytose. L'anisocytose est très modérée. Les hématies ont des dimensions légèrement inférieures à la normale.

Polychromatophilie accusée.

Hématies granuleuses (procédé de Widal, coloration au bleu de Unna) : 14 à 15 p. 100.

La résistance globulaire a été recherchée par le procédé des hématies déplasmatisées.

Début de l'hémolyse : 0,56 NaCl p. 100.

Hémolyse forte : 0,42 NaCl p. 100.

Hémolyse maxima : 0,36 NaCl p. 100.

La coagulation et la rétraction du caillot s'effectuent normalement.

Le sérum est beaucoup plus coloré que normalement, cependant la réaction de Gmelin n'a pas été très nette. On trouve des traces très faibles d'urobiline visible seulement à l'éclairage intensif à la lampe à arc. Albumine coagulable du sérum : 73,8 p. 1,000 (Morel).

Le pouvoir hémolytique du sérum n'a pas été recherché.

OBSERVATION IV

Il s'agit d'une femme de 62 ans, entrée salle Carnot le 13 janvier 1909, pour un ictère dont la date d'apparition remontait à un an. Personne dans sa famille ne fut lithiasique et ne présente de jaunisse quelconque. La malade eut trois enfants : deux sont morts d'affection indéterminée ; la troisième est une jeune fille, actuellement en assez bonne santé, mais qui, notons-le en passant, a été soignée pour hémophilie.

Dans le passé de notre malade, on découvre des troubles gastriques, avec vomissements bilieux, survenus à 44 ans ; il est difficile d'obtenir des renseignements précis sur ces accidents qui nécessitèrent un repos au lit de trois mois ; un régime sévère fut alors institué ; il n'y eut pas de teinte subictérique des conjonctives. Peut-être était-ce un ulcère de l'estomac.

Depuis lors, l'état général resta assez satisfaisant, mais, au début de l'année dernière, apparut de l'ictère, à la suite d'une émotion violente. Aucune douleur ne marqua son début ; il survint brusquement, sans phénomène prémonitoire, et en quelques heures colora assez intensément le revêtement cutané. Des alternatives nettes d'accentuation ou de diminution ont été notées à plusieurs reprises, sans que jamais se manifestât la moindre colique hépatique.

Peu après l'installation de l'ictère, la malade se mit à vomir ; elle affirme que ces vomissements ont toujours été purement bilieux, jamais alimentaires ; ils se produisaient de préférence le soir et ne contenaient pas de sang. Les matières auraient été un peu moins colorées au début et la constipation fut permanente. L'appétit diminua, les forces déclinerent, l'amaigrissement survint, rapide au point qu'en un an la malade aurait perdu 20 kilos.

A l'entrée elle se présentait très amaigrie, avec un aspect cachectique et de l'œdème au niveau des malléoles. L'ictère, très accusé, teintait en jaune foncé la totalité du tégument, plus par-

ticulièrément la face, et colorait intensément les muqueuses. Quelques cicatrices de grattage témoignaient d'un prurit léger. Les matières n'étaient pas décolorées; la bradycardie faisait défaut; on ne notait pas de xanthélasma. Les urines renfermaient quelques pigments biliaires, mais la réaction de Gmelin n'était pas très accusée. On ne fit pas tout d'abord la recherche de l'urobilinc.

L'examen viscéral révélait la tuméfaction du foie dur, douloureux à la pression, un peu irrégulier, mais sans grosses bosselures, comblant l'épigastre, descendant de plusieurs travers de doigt au-dessous de l'ombilic. De ce fait, la palpation de l'estomac était impossible; l'examen était négatif. L'intestin paraissait indemne; le toucher rectal ne décèla aucune tumeur. Quelques ganglions étaient dans les aines, un peu gros. Il n'y avait pas de ganglions sus-claviculaires.

Le 19 janvier survint brusquement une grosse hématomèse, accompagnée d'un abondant méléna; le malade perdit alors environ un litre de sang et s'anémia. Pendant quelques jours, les matières restèrent colorées par le sang.

Le 26 janvier, des épistaxis répétées, abondantes, par les deux narines, mais surtout la droite, vinrent compliquer le tableau clinique et affaiblir la malade. Le teint prit un aspect jaune salé, un peu terreux. L'examen des urines donna une réaction de Gmelin légèrement positive : la présence de l'urobilinc fut révélée par la réaction de Grimberty.

Le 30 janvier apparurent des hématuries, avec coloration rouge clair des urines.

En présence de pareils symptômes, le diagnostic d'ictère grave s'imposait. Les caractères mêmes de l'ictère permettaient d'admettre qu'il n'était pas le fait d'une rétention. Aussi eût-on recours à l'examen du sang. La numération donna les résultats suivants :

Globules rouges.	1.800.000
Globules blancs.	27.125
Polynucléaires neutrophiles.	65,5
Polynucléaires éosinophiles.	1

Polynucléaires basophiles.	0,5
Lymphocytes.	14
Mononucléaires.	17
Myélocytes.	2

Hématies nucléées (normoblastes) : 1 sur 100 éléments blancs.
Valeur globulaire, 0,7 (Sahli).

L'anisocytose et la polychromatophilie sont assez marquées.

La recherche des *hématies granuleuses* a été faite selon la technique préconisée par Widai avec le bleu polychrome de Unna. Elle a porté sur 1,800 globules rouges. 135 étaient granuleux, soit une proportion de 7,5 p. 100. Leurs dimensions étaient grandes, presque autant que celles des polynucléaires.

La *résistance globulaire* a été recherchée par le procédé des hématies déplasmatisées, conseillé par Widai. Elle était assez nettement diminuée.

$$H_1 = 0,52 \text{ NaCl p. 100}$$

$$H_2 = 0,42 \quad \text{»}$$

$$H_3 = 0,34 \quad \text{»}$$

Le *sérum* jaune donnait une réaction de Gmelin légèrement positive. Il ne contenait pas d'urobiline en quantité appréciable par la réaction de Grimbert, et ne possédait pas de pouvoir hémolytique spécial ni sur les globules de la malade, ni sur des globules étrangers.

L'*autoagglutination* des hématies a été positive. Elle était complète en un quart d'heure.

L'*isoagglutination* n'a pas été recherchée.

La malade, dont l'état était très mauvais, et qui présentait depuis quelques jours des taches purpuriques sur les membres inférieurs, est morte le lendemain de ces diverses recherches hématologiques. Il a donc été impossible de les refaire.

Les résultats de l'autopsie sont assez intéressants. Le plastron que l'on sentait au creux épigastrique était formé par une lame hépatique très dure, infiltrée de noyaux néoplasiques apparaissant en surface comme des taches de bougie. Le foie a contracté de nombreuses adhérences avec le péritoine pariétal; il est très volumineux; mais, dans son lobe droit, les noyaux cancéreux

sont assez petits et peu nombreux. La vésicule biliaire est emprisonnée dans une gangue d'adhérences; petite, elle ne contient pas de bile et se trouve rétractée sur un calcul unique, assez gros, des dimensions d'un œuf de pigeon. L'hépatique est libre et se laisse cathétériser. La lumière du cholédoque est un peu rétrécie à sa partie inférieure, mais sans oblitération vraie.

L'estomac apparaît très dilaté. Dans la région sous-hépatique et de la petite courbure, on distingue une masse dure, lardacée, soudant entre eux l'estomac, le foie et le pancréas. Après dissection on reconnaît qu'il s'agit d'un cancer ulcéré développé sur la petite courbure et la face postérieure de l'estomac, à une assez grande distance du pylore pour laisser indemne le sphincter.

Un noyau néoplasique, du volume d'une noisette, est situé à la paroi externe du cæcum.

Macroscopiquement, le cœur et les poumons sont normaux. Les reins, un peu scléreux, sont légèrement pâles. La rate, augmentée de volume (400 grammes), paraît très congestionnée.

L'examen histologique a confirmé la nature cancéreuse de la tumeur gastrique, du nodule cæcal et des noyaux de généralisation hépatique.

Au niveau du foie, indépendamment des lésions cancéreuses, il existe un épaississement de la capsule de Glisson, d'où partent quelques travées fibreuses, d'évolution assez récente. Les espaces portes montrent une surabondance de cellules rondes, sans qu'on note cependant des altérations spéciales des vaisseaux portes ou hépatiques, ni du canal biliaire. Dans les lobules, les capillaires sont un peu dilatés. Les cellules offrent un noyau pâle, mal coloré. Le protoplasma présente une légère surcharge pigmentaire.

Sur les coupes de la rate, on distingue un tout petit nombre de corpuscules de Malpighi. Les globules rouges, tassés les uns contre les autres, sont l'indice d'une congestion splénique assez nette, mais qui ne prédomine pas dans les cordons de Billroth. Les sinus ne sont nullement privés de sang. Les signes de macrophagie sont très atténués.

On remarque un léger degré de sidérose rénale.

Sur les frottis de moelle osseuse, on parvient à colorer au Pappenheim quelques hématies granuleuses. Sur préparations fixées, on reconnaît une certaine abondance de myélocytes et d'hématies nucléés.

OBSERVATION V

G... Marie-Louise, couturière, 31 ans, entre salle Carnot le 15 mai 1909, avec un ictère très marqué et une grande dépression physique.

Rien d'intéressant dans ses antécédents héréditaires. Dans sa famille il n'y a ni lithiasiques, ni tousseurs, ni albuminuriques.

Personnellement, scarlatine dans sa première enfance. Pas d'autres maladies.

Régulièrement réglée, elle a eu quatre enfants bien portants; elle est à sa cinquième grossesse.

Elle nie toute spécificité et tout ethylisme; on n'en retrouve aucun stigmate.

Il y a huit ans elle eut une douleur abdominale qualifiée de colique hépatique et qui fut suivie d'un léger ictère.

La grossesse actuelle, à huit mois et demi, suivait un cours normal, quand il y a huit jours apparurent des malaises digestifs, des coliques, des nausées. Puis brusquement surviennent des douleurs dans la région hépatique, les forces s'abattent, l'appétit disparaît. L'ictère s'installe, puis ce sont des hémorragies gingivales et buccales, des épistaxis, des hématuries, du mélena sans hématoméses, du purpura enfin.

Il y a trois jours la vue s'obscurcit; l'œil droit n'y voit bientôt plus, et c'est ce qui effraie le plus la malade. A noter aussi dans ces trois derniers jours un état gastro-intestinal très mauvais, de grands œdèmes, des flots d'albumine et enfin une dyspnée très intense.

A l'entrée, malade très anémiée, aux muqueuses décolorées, ictère généralisé, plus foncé à la face. Il existe un œdème assez étendu des membres inférieurs et de la bouffissure du visage. Le

purpura se présente en petites taches multiples au thorax et à l'épigastre, en larges ecchymoses aux cuisses, en rares taches aux bras.

Oppression avec 38 mouvements respiratoires à la minute. Crachats bigarrés, sales, striés de sang avec des teintes rouges, jaunes ou brunes. Aux deux bases matité et à l'auscultation un amas de petits râles fins, serrés, sous-crépitants, inspiratoires, fixes, sans souffle.

La pointe du cœur bat dans la cinquième espace. Bruits sourds. Pouls régulier à 98; 17 de tension.

La langue est sale, fuligineuse, la bouche recouverte de filaments sanguinolents, les gencives en perpétuel suintement.

Malade constipée. Abdomen météorisé. Le foie dépasse de trois travers de doigt le rebord costal, il est un peu douloureux à la pression.

La rate mesure approximativement 10 centimètres de large sur 13 de hauteur; elle est nettement perçue au dessous du rebord costal. Il n'y a pas d'ascite.

Les urines, rares et sanglantes, montrent dans leur dépôt de nombreux globules rouges, sans pus ni cylindres.

Le mélaena est évident dans les selles.

Aux yeux (M. Genet) : l'examen du fond de l'œil montre une papillite légère, rosée, des hémorragies très limitées, enfin des exsudats blancs rétinien qui ressemblent à la disposition stellaire de la rétinite albuminurique.

Sang : 2,720,000 globules rouges. Valeur globulaire 0,92 au Sahli.

Urée 8 gr. 77 par litre (0 l. 650).

Le 18 mai : Globules rouges : 2,418,000

— blancs : 44,240

Valeur globulaire 0,94 (Sahli).

L'examen sur lames par coloration au Giemsa et à la thionine orange $\frac{2}{3}$ a donné :

Polynucléaires neutrophiles.	71 p. 100
— basophiles...	3
— éosinophiles.	4,5

Grands mononucléaires.....	7,5 p. 100
Moyens mononucléaires....	4
Lymphocytes.....	13

Pas de myélocytes. Pas d'hématies nucléées. Relativement peu d'hématoblastes.

A la suite de douleurs, la malade est soumise à l'examen du docteur Voron, qui constate que l'enfant est mort et conseille d'attendre.

19 mai. — Dans les urines, peu de globules rouges et beaucoup d'albumine. 9 gr. 10 d'urée par litre (1.100 gr. d'urine en 24 heures). Pas de pigments biliaires.

25 mai. — Dans les urines, pas de pigments biliaires. Réaction de l'urobiline positive, mais elle est en petite quantité. Coloration normale des selles.

Globules rouges :	2,600,000
Globules blancs :	11,000
Valeur globulaire :	0,92

Le pourcentage des globules blancs se rapproche du premier examen. On ne voit qu'un myélocyte sur plusieurs centaines d'éléments blancs. Plus grande rareté encore des hématies nucléées (une seule sur plusieurs lames).

La coagulation du sang retiré par ponction veineuse est normale; la rétractilité est bonne (1/2). Le sérum, légèrement ictérique, renferme des pigments biliaires (réaction de Grimberty), mais pas nettement de l'urobiline. Il n'a pas d'action hémolytique spéciale ni sur des globules étrangers, ni sur les hématies de la malade.

Autoagglutination : incomplète en 10 minutes, forte en 15, totale en 20 minutes.

Résistance globulaire (hématies déplasmatisées) :

H ₁ =	0,54 NaCl p. 100.
H ₂ =	0,46 »
H ₃ =	0,32 »

Hématies granuleuses : 12,7 p. 100 (coloration vitale de Widal).

Ces examens ont eu lieu trois jours après que la malade eût accouché d'un enfant mort.

10 juin. — Suites de couches bonnes. L'ictère a presque totalement disparu. Tout au plus, légère teinte jaunâtre pâle des conjonctives. Il n'y a plus d'œdème, ni de purpura. Le foie n'est pas douloureux. Les urines louches, un peu troubles, renferment de l'albumine. L'état général est meilleur.

11 juin. — L'examen du sérum ne donne plus la réaction des pigments biliaires.

Résistance globulaire :

$H_1 = 0,48$ NaCl p. 100.

$H_2 = 0,44$ »

$H_3 = 0,32$ »

Autoagglutination : incomplète en 15 minutes, n'est pas parfaite en 20 minutes.

Globules rouges : 3,900,000.

Hématies granuleuses : 11 p. 100.

12 juin. — Examen du fond d'œil (Rollet). Il subsiste dans les deux yeux de nombreuses plaques blanches de dégénérescence rétinienne, mais plus d'hémorragies.

2 juillet. — La malade va bien. Elle quitte le service en bon état, guérie de son ictère et de son anémie.

15 novembre. — Revue récemment, la malade allait très bien. Elle n'a pas d'albuminurie.

OBSERVATION VI

C..., Anna, domestique, âgée de 36 ans, entre pour de l'ictère dans le service du docteur Mouisset, le 9 juin 1909.

Pas d'antécédents héréditaires notables. Pas de lithiasiques, ni d'ictériques dans sa famille.

Dans l'enfance elle contracta la rougeole, la variole et la fièvre typhoïde.

Réglée normalement depuis l'âge de 16 ans, elle n'a jamais eu de fausse couche, un seul enfant bien portant.

Jusqu'à 30 ans, elle s'occupe de son ménage. Depuis elle tient un comptoir et quelquefois prend un verre avec ses clients; elle

se défend toutefois de tout excès alcoolique et se dit assez sobre de boissons. Elle avoue cependant quelques pituites matutinales et des cauchemars. Des renseignements étrangers permettent d'affirmer l'alcoolisme.

Depuis trois mois, toux sans expectoration, et avec parfois sensation de fièvre et amaigrissement.

Il y a trois semaines que l'on a fait remarquer à la malade qu'elle avait la « jaunisse ». A la même époque survenaient des douleurs dans la région du muscle droit du côté gauche, avec tuméfaction à ce niveau. Depuis, les douleurs n'ont pas été bien violentes, puisque l'alitement ne date que de trois ou quatre jours, mais il existait une sensation de tension douloureuse, surtout lors des efforts et des secousses de toux, dans la zone paraombilicale du côté gauche.

C'est depuis trois ou quatre semaines qu'ont apparu des troubles de l'appétit et de l'anorexie; l'augmentation de volume de l'abdomen serait postérieure à la tuméfaction dans le muscle droit.

A l'entrée, on se trouve en présence d'une malade au facies un peu couperosé. Elle est assez abattue et répond mal aux questions posées. La température est à 39°, le pouls bat à 120.

On note une teinte ictérique généralisée à tout le tégument, mais elle n'est pas très foncée, sauf au niveau des conjonctives. Pas de purpura.

Assez souple à droite, la paroi abdominale résiste à gauche. Cette résistance est liée à une tuméfaction occupant la gaine du grand droit gauche, dans toute sa hauteur; la palpation bimanuelle, d'ailleurs douloureuse, permet de se rendre très nettement compte de la localisation du gonflement qui, étendu du pubis au sternum, prédomine nettement dans le voisinage de l'ombilic. La palpation à ce niveau donne une sensation de chaleur plus vive qu'à droite. On note sur toute cette zone une longue bande ecchymotique de coloration violacée. Il y a également de larges ecchymoses dans les flancs et les lombes de chaque côté. D'après l'étendue de toutes ces ecchymoses, il y a lieu de penser que l'hémorragie est considérable.

Dans son ensemble le ventre est volumineux. La paroi, très adipeuse, offre une légère circulation collatérale. L'état de la malade ne permet pas son examen en diverses positions, mais malgré qu'on n'obtienne pas de flot net, l'existence d'une certaine quantité de liquide ascitique n'est pas douteuse.

Le foie dépasse le rebord costal, mais on apprécie difficilement sa consistance et l'état de son bord antérieur. En tout cas il n'est pas douloureux.

Le volume de l'abdomen ne permet pas de reconnaître d'une façon précise si la rate est peu ou très hypertrophiée; elle paraît grosse.

Langue saburrale. Selles non décolorées.

On constate de l'œdème des grandes lèvres et un léger œdème des jambes.

La pointe du cœur ne peut être délimitée. Les bruits son rapides (120). Il existe un souffle systolique un peu rude, à maximum apexien; on l'entend dans toute la région précordiale; il devient plus doux sous les deux clavicules et ne se propage pas dans l'aisselle; il varie un peu avec les mouvements respiratoires. Souffles cervical et oculaire très nets. Le sang est très pâle.

L'auscultation des poumons est négative.

Dans les urines, ni sucre ni albumine. On n'obtient pas la réaction du Gmelin.

23 juin. — Depuis l'entrée, la température a oscillé entre 38° et 39°. Le 20, elle a eu, sans frissons, une exacerbation à 40°. Le lendemain survenait une nouvelle ecchymose en bande verticale de l'ombilie au pubis.

Examen du sang : a) recueilli par piqûre du doigt.

Globules rouges : 2,170,000.

Globules blancs : 16,200.

Sur lames sèches on note un diamètre moyen des hématies à peu près normal, une anisocytose légère, pas de poikilocytose, une polychromatophilie marquée.

Le pourcentage des éléments blancs est le suivant :

Polynucléaires neutrophiles : 72 p. 100.

Mononucléaires non granuleux : 26 p. 100.

Eosinophiles : 1 p. 100.

Myélocytes : 1 p. 100.

On note un globule rouge à noyau sur 400 éléments nucléés.

Valeur globulaire (Sahli) : 0,7.

b) Recueilli par ponction veineuse. Coagulation normale et rétraction du caillot un peu lente.

Le sérum exsudé est extrêmement foncé, ictérique; il donne la réaction des pigments biliaires. On y décèle des traces d'urobiline.

Il ne jouit pas d'un pouvoir hémolytique spécial, ni vis-à-vis des globules de la malade, ni vis-à-vis des globules étrangers. (Recherche faite par le mélange de 30 gouttes de sérum avec une goutte de sang, dans des tubes aseptiques placés à l'étuve à 37° pendant vingt-quatre à quarante-huit heures.)

Autoagglutination très nettement positive en dix minutes. (Recherche faite avec le mélange intime de 10 gouttes de sérum et une goutte de sang.)

Hématies granuleuses : 14,1 p. 100.

La recherche de la résistance globulaire (hématies déplasmatisées) a donné :

H₁ : 0,54 NaCl p. 100.

H₂ : 0,46 —

H₃ : 0,32 —

24 juin. — Dans les urines il y a de l'urobiline.

28 juin. — Depuis l'entrée à l'hôpital l'état général décline. La malade est très abattue. La température a toujours été fébrile 38°-39°, non accompagnée de frissons, mais parfois d'une sensation de froid. L'ictère s'est foncé. Le ventre est un peu moins douloureux, mais il a acquis un plus grand volume. La circulation veineuse abdominale supplémentaire ne s'est pas accusée davantage. L'épigastre est soulevé par une voussure plus marquée, sonore, qui empêche actuellement de sentir la tumeur constatée du côté gauche et qu'on a attribuée à un hématome du grand droit. La percussion donne de la matité au-dessous de l'ombilic et dans les flancs, en rapport avec le liquide ascitique. On ne peut sentir nettement ni le foie ni la rate.

Les grandes ecchymoses des flancs ont disparu, et on a vu apparaître une ecchymose, signalée le 23 et qui a disparu. Depuis que cette ecchymose s'est produite, la malade se plaint de difficulté à uriner.

La quantité des urines a varié de 400 grammes à 1 litre, mais on n'a jamais pu être sûr de les recueillir en totalité. Elles ont conservé le même aspect : rouge foncé, uratiques. L'acide azotique donnait un gros disque d'urates, mais ne révélait ni albumine, ni pigments biliaires. La réaction de Gmelin faisait donc défaut, mais celle de Grimbert, en opérant sur une assez grande quantité d'urine, donnait un résultat positif permettant d'affirmer des traces de pigments biliaires. Également traces d'acides biliaires. La réaction de l'urobiline était assez intense. Pas d'indican. L'urée, par vingt-quatre heures, atteignait 13 grammes environ, avec un régime liquide à base de lait.

Les selles n'ont jamais été décolorées. Il n'y a pas eu de vomissements.

On constate aujourd'hui un œdème des grandes lèvres, assez considérable du côté droit. Il n'est pas en rapport avec l'œdème léger qui, aux membres inférieurs, intéresse seulement le pourtour des malléoles et la face interne des cuisses.

Les examens quotidiens n'ont rien révélé d'anormal par ailleurs. Du côté du pouls on n'a observé que de la tachycardie liée à l'état fébrile ; jamais de ralentissement. Le prurit n'a pas ou presque pas existé ; on ne remarque aucune trace de grattage. Les souffles cervicaux et céphaliques persistent. L'auscultation des poumons ne révèle rien de particulier.

1^{er} juillet. — Résistance globulaire :

$H_1 = 0,58$ NaCl p. 100,

$H_2 = 0,46$ »

$H_3 = 0,32$ »

Globules blancs : 18,000 ;

Globules rouges : 1,550,000 ;

Hématies granuleuses : 14,4 p. 100.

Autoagglutination positive.

Isoagglutination, *a*) positive : 10 gouttes de sérum + 1 goutte de globules rouges d'un ictère faiblement hémolytique.

b) Négative : 10 gouttes de sérum + 1 goutte de globules rouges d'un ictère à résistance globulaire augmentée chez un cirrhotique.

Les examens du sérum et la recherche de ses propriétés ont donné les mêmes résultats que le 23 juin.

7 juillet — L'état d'abattement physique et intellectuel de la malade a été progressivement croissant; elle est morte dans le coma avec un ictère très accusé.

L'AUTOPSIE a été pratiquée le 8 juillet à 4 heures et demie de l'après-midi.

Cadavre en bon état de conservation. Adiposité prononcée, non seulement sous-cutanée, mais aussi épiploïque et périrénale.

Sous le tégument de l'abdomen, nombreuses suffusions hémorragiques assez récentes, mais de peu d'étendue.

Après évacuation de 10 litres environ d'un liquide ascitique de teinte ictérique, on aperçoit le côlon et l'estomac très distendus par les gaz.

L'abdomen ouvert, on reconnaît sur sa surface péritonéale, correspondant à la gaine du muscle grand droit du côté gauche, une grande tache rouge lie de vin, de près de 25 centimètres de long sur 7 à 8 de large. La paroi musculaire atteint 5 centimètres d'épaisseur et donne à la palpation une sensation de fluctuation. On enlève le muscle grand droit gauche pour mieux l'examiner. En sectionnant ses insertions supérieures thoraciques, on voit s'écouler en assez grande abondance une bouillie roussâtre. Le poids du muscle, malgré cette évacuation de plus de 100 grammes, atteint encore 650 grammes. La coupe montre qu'il s'est développé dans sa gaine un hématome considérable qui a diffusé et dissocié les fibres depuis l'appendice xiphoïde jusqu'au-dessous de l'ombilic. Il n'y a pas de caillots, mais un liquide couleur chocolat, non homogène, où nagent des débris musculaires. Au niveau de la partie inférieure du muscle, il y a eu aussi hémorragie, mais plus légère, et on ne trouve qu'une infiltration sanguine, sans collection.

Le grand droit du côté droit est simplement ecchymotique. Un peu augmenté de volume, il pèse 220 grammes.

On note aussi des ecchymoses avec extravasation sanguine au niveau des muscles spinaux et des muscles de la région lombaire, particulièrement à gauche.

Poumons : droit, 410 grammes ; gauche, 400 grammes. Ne présentent pas trace de lésions tuberculeuses anciennes ou récentes. Pas de pleurésie. A gauche, quelques adhérences interlobaires. Le poumon droit est un peu congestionné. L'expression fait sourdre quelque sérosité de teinte bilieuse.

Quelques ganglions trachéobronchiques un peu hypertrophiés, anthracosiques, non tuberculeux macroscopiquement.

Dans le péricarde, 70 grammes environ de liquide bilieux, mais la séreuse a un aspect lisse.

Le cœur est un peu gras, il pèse 260 grammes. Il ne présente à l'épreuve de l'eau ni à l'examen direct aucune altération valvulaire. L'aorte, de calibre normal, a conservé son élasticité habituelle.

Esophage normal, sans varices à sa partie terminale. L'estomac est très dilaté ; sa muqueuse a perdu les plis habituels ; au-dessous d'elle, quelques suffusions sanguines noirâtres forment par endroits de longues traînées suivant le grand axe de l'organe. Intestin indemne. Rien au péritoine.

Le foie pèse 2.000 grammes. De volume normal ou légèrement hypertrophié, il se présente avec une coloration générale pâle et jaunâtre. Son bord antérieur présente une encoche très accusée au niveau de l'insertion du ligament suspenseur. Une encoche pareille, mais moins profonde, à la face postérieure de l'organe, donne à celui-ci dans son ensemble la forme d'un sablier. Le bord antérieur est sinueux, très découpé. Pas de périhépatite, ni de péricystite. La surface du foie n'est pas lisse, polie, d'une façon parfaite. Notamment à la face convexe et au bord antérieur, l'aspect est un peu chagriné sans que l'on puisse toutefois parler d'état clouté. A la coupe, l'organe, très ferme, résiste et crie sous le couteau. L'examen de la tranche de section montre qu'il s'agit avant tout d'un tissu lardacé, blanchâtre, peu granuleux, au sein duquel sont semées des taches jaunes, de la grosseur d'un grain de chènevis ou d'une lentille, et qui paraissent représenter les lobules restants.

Le cathétérisme des voies biliaires montre que de leur émergence népatique au duodénum n'existe aucune cause de compression. La muqueuse est jaune clair. Il ne paraît pas exister d'inflammation des voies biliaires. On ne peut suivre longuement ces voies biliaires dans le foie en raison de la sclérose qui a tout étouffé. La vésicule biliaire n'a pas extérieurement l'aspect verdâtre habituel. Elle est pâle, de volume normal, sans traces de péricholécystite. Le liquide qu'elle renferme est peu coloré, de teinte jaunâtre. Des cloisons fibreuses délimitent à l'intérieur de la vésicule deux ou trois loges complètement fermées. On trouve deux calculs de la grosseur d'une noisette, tous deux de coloration chocolat, mais très mous, se laissant écraser facilement.

La rate, volumineuse, pèse 450 grammes. La capsule épaissie laisse reconnaître des taches blanchâtres que l'on interprète comme des infarctus. Les coupes de l'organe montrent effectivement des zones blanches ou grisâtres, cunéiformes, à base périphérique, à sommet central. Ces infarctus paraissent infectieux, mais ne sont pas suppurés. Grâce à la périsplénite, la rate paraît ferme, mais, à la coupe, une grande partie de l'organe se présente comme une bouillie rougeâtre assez diffluente. Ce qui frappe cependant, c'est qu'on aperçoit très peu de corpuscules de Malpighi.

Les reins, 470 grammes les deux, sont gros, en dos de porc. Leur surface est légèrement lobulée par deux ou trois sillons. Pas d'état granuleux. A la coupe, légère teinte ictérique surajoutée à un état congestif des pyramides, de la base desquelles montent vers la capsule quelques stries violacées répondant à des veinules interlobulaires dilatées. Sous la capsule, et répandus çà et là dans la substance corticale, on note de petits points blanchâtres, des dimensions d'une tête d'épingle en fer, qui, à première vue, en imposent pour des granulations. A un examen plus approfondi, on se convainc qu'il s'agit d'abcès miliaires disséminés dans les deux reins. Quelques petits vaisseaux sont thrombosés au niveau de la substance corticale, mais il n'y a pas eu formation d'infarctus.

Uretères et vessie normaux.

Rien à l'utérus. Ovaires scléro-kystiques.

Capsules surrénales un peu plus volumineuses que d'habitude, surtout la droite, mais d'aspect normal à la coupe.

Corps thyroïde, de volume normal, renferme quelques petits kystes de la grosseur d'un petit pois.

Rien à l'hypophyse.

Rien au système nerveux, à part la coloration xanthochromique du liquide céphalorachidien.

La moelle osseuse costale est rouge.

EXAMENS HISTOLOGIQUES.

La *rate* présente une capsule fibreuse notablement épaissie. De sa face inférieure partent des travées fibreuses qui sillonnent l'organe. On note une couche pigmentaire sous-capsulaire. Les corpuscules de Malpighi sont rares, mais de volume plutôt augmenté ; l'artère offre une paroi épaissie. Sur les coupes, on constate que quelques sinus, très dilatés, renferment les éléments figurés du sang qui s'y trouvent dans leur proportion habituelle ; leurs cellules endothéliales sont généralement volumineuses et font saillie dans la lumière du vaisseau. Dans les sinus de dimensions plus restreintes, on aperçoit de nombreux globules rouges, mais ils ne sont pas tassés les uns contre les autres ; au milieu d'eux, quelques-uns des éléments blancs sont représentés par des cellules volumineuses à noyau unique, un peu vésiculeux et assez mal coloré : ces cellules renferment des débris ou des pigments inclus dans leur intérieur. La pulpe splénique, située dans l'intervalle du sinus, occupe une surface bien supérieure à celle de ces derniers ; des pinceaux connectifs, légers, plus ou moins enchevêtrés, circulent entre les éléments de la pulpe ; il s'agit de globules rouges extrêmement nombreux, pressés les uns contre les autres, et d'une assez grande quantité de globules blancs, représentés presque exclusivement par des mononucléaires. On distingue quelques macrophages. De temps en temps apparaît un globule rouge à noyau sous forme de normoblaste. Quelques dépôts peu abondants de fer.

Les *voies biliaires* sont indemnes.

Le *foie* présente des lésions de cirrhose biveineuse poussées à

un très haut degré. Le tissu fibreux, ici définitivement organisé, est, ailleurs, en voie d'édification avec présence, à son intérieur, d'un grand nombre de cellules rondes. Les néocanalicules biliaires sont très nombreux. Les voies biliaires sont rétrécies, mais non étouffées par le tissu de sclérose; il n'y a pas d'angiocholite manifeste; l'épithélium a conservé son aspect normal. La cirrhose, surtout péri-tubulaire et aussi centrale, tend à infiltrer le lobule hépatique. La travée est disloquée, les cellules restent éparées, assez volumineuses, le pigment ocre existe en abondance. Les réactions tinctoriales du fer n'ont pas donné grands résultats. En certains points, cependant, paraît exister un léger degré de sidérose.

Cette sidérose minime se retrouve au niveau des *reins*. L'épithélium tubulaire tuméfié, boursoufflé, bombe dans la lumière du tube; le protoplasma granuleux est un peu trouble. Quelques cellules inflammatoires séparent les tubes. Les glomérules paraissent indemnes. Ça et là, dans la substance corticale, on remarque quelques abcès miliaires.

La *moelle osseuse*, pauvre en vésicules adipeuses, est surtout représentée par des mégacaryocytes, des myélocytes, pour la plupart neutrophiles, et un très grand nombre de globules rouges à noyau, surtout de normoblastes. Il a été possible de colorer sur les frottis des hématies granuleuses et des hématies nucléées granuleuses.

Capsules surrénales et pancréas ne présentent pas d'altérations notables.

Le *corps thyroïde* présente des vésicules de divers calibres, les unes sont extrêmement distendues et pleines de colloïde. On note des traînées de cellules inflammatoires au voisinage de la paroi d'un petit kyste hématique.

OBSERVATION VII

Mathilde D..., 32 ans, ménagère, entre pour de l'affaiblissement général, dans le service du docteur Mouisset, le 14 juin 1909.

Pas d'antécédents héréditaires notables. Pas d'ictériques ni de lithiasiques dans sa famille.

Personnellement, elle contracte dans son enfance la scarlatine, la rougeole, la fièvre typhoïde. Mariée à 23 ans, elle n'a pas eu de fausses couches. De ses trois enfants, deux sont morts l'un en nourrice, l'autre mort-né, le dernier est bien portant. Elle nie toute affection vénérienne. Depuis quatre ou cinq ans elle s'enrhume facilement.

On relève de l'alcoolisme chronique depuis l'âge de 23 ans, la malade boit au moins deux litres de vin par jour. Elle accuse des pituites matutinales, de l'insomnie, des cauchemars, un peu de tremblement. Il y a environ huit à neuf mois qu'elle sent son appétit diminuer rapidement, maigrit et perd ses forces, les derniers mois sont survenues quelques petites épistaxis. La malade ignore depuis quand est apparu l'ictère léger que l'on constate au moment de son admission à l'hôpital. Ces derniers temps, léger œdème malléolaire et jambier.

A l'entrée, teint subictérique de tout le tégument, coloration plus nettement jaune des conjonctives. Varicosités des pommettes. Sur les membres inférieurs et l'abdomen, éruption purpurique punctiforme. Un peu d'eczéma sec du dos des mains. Aspect anémique.

La langue est légèrement saburrale. Muqueuse pharyngée congestionnée, siège d'une légère douleur lors des déglutitions. Anorexie presque absolue. Rien à l'estomac ni à l'intestin.

Foie énorme, à bord mousse, extrêmement dur, indolore. On le sent non seulement dans le flanc droit, au-dessous de l'ombilic, mais encore dans l'hypocondre gauche où il gêne pour l'exploration de la rate.

Rate, grosse à la percussion, sentie au-dessous du rebord costal. Pas de ganglions.

Rien aux poumons.

Cœur : pointe difficilement localisable ; elle paraît battre dans le cinquième espace. A la pointe et dans la région méso-cardiaque souffle systolique fort, sans propagation axillaire, atténué par les positions de la malade. Pas de souffle jugulaire ni céphalique.

Les urines ne renferment ni albumine, ni pigments biliaires, mais donnent la réaction, légère, de l'urobiline.

Température : 38°.

21 juin. — Depuis l'entrée, la malade a de la diarrhée, sans doute en rapport avec le régime lacté. Ce régime a été absolu. Le purpura a disparu. Hier, épistaxis de moyenne abondance. Le foie, toujours bien gros (18 centimètres sur la ligne mamelonnaire), est moins dur et semble avoir un peu diminué, son bord est mousse. Il n'y a plus de circulation collatérale. Très grosse rate.

L'ictère est réduit à une teinte jaunâtre des globes oculaires. Le facies est meilleur. Les urines jusque-là foncées se sont notablement éclaircies. La température est normale. Le souffle systolique est moins intense. Les jugulaires sont encore un peu dilatées.

1^{er} juillet. — L'ictère a reparu. L'amélioration précédemment signalée n'a été que de courte durée. Il n'y a pas de prurit, pas de décoloration des matières fécales, pas de bradycardie.

La nuit avant-dernière, pendant le sommeil, hémorragie gingivale assez abondante au niveau d'un vieux chicot dentaire. Cette hémorragie a duré tout le jour et a cessé dès l'ablation de la dent.

Globules rouges : 1,488,000.

Globules blancs : 12,400.

Valeur globulaire (Sahli) : 0,8.

Sur lames sèches on note un diamètre moyen des hématies à peu près normal, une anisocytose légère, pas de poikilocytose, un certain degré de polychromatophilie.

Le pourcentage des éléments blancs est le suivant :

Polynucléaires neutrophiles : 68 p. 100.

Mononucléaires non granuleux : 31 p. 100.

Éosinophiles, 0,5 : p. 100.

Myélocytes, 0,5 : p. 100.

Un globule rouge à noyau seulement sur toute une lame.

Le sang recueilli par ponction veineuse a une coagulation et une rétractilité du caillot normales.

Le sérum exsudé est à peine plus jaune que normalement. La présence de pigments biliaires y est pourtant mise en évidence, celle de l'urobiline est douteuse.

Pas de pouvoir hémolytique spécial, ni vis-à-vis des globules de la malade, ni vis-à-vis de globules étrangers.

Autoagglutination positive, mais nécessitant 15 minutes pour que la pellicule soit très homogène.

L'isoagglutination a été positive avec une goutte de sang de l'ictère hémolytique, obs. VI; positive également avec le sang d'un cirrhotique présentant un ictère avec résistance globulaire augmentée.

Résistance globulaire (hématies déplasmatisées).

$H_1 = 0,48 \text{ NaCl p. } 100.$

$H_2 = 0,42 \text{ NaCl p. } 100.$

$H_3 = 0,32 \text{ NaCl p. } 100.$

Hématies granuleuses : 2,8.

8 juillet. — Depuis quelques jours la température s'élève un peu et la malade souffre dans l'hypocondre gauche. L'ictère s'est un peu foncé. Pas de décoloration des matières. Pouls à 100. Persistance du souffle systolique apexien avec les mêmes caractères.

16 juillet. — Lorsque la malade est entrée, elle avait des signes d'alcoolisme, localisés surtout sur le système nerveux. La température d'abord subfébrile était devenue bientôt normale, mais depuis quinze jours elle s'est élevée progressivement, sans grandes oscillations, en même temps que le foie augmentait de volume et que l'ictère s'accusait davantage. La faiblesse est beaucoup plus grande. Le foie descend plus bas que l'ombilic. La rate, également volumineuse, vient jusqu'à deux travers de doigt de la ligne médiane. La circulation complémentaire n'est pas très marquée; on aperçoit deux ou trois veinules sur la paroi, à droite. — Aux poumons, quelques râles sous-crépitaux plus nombreux à la base gauche, sans souffle, sans matité. La malade avait des selles jaune clair. Elle a pris du calomel, qui a modifié l'abondance des selles, mais a laissé leur couleur intacte. — De temps en temps quelques épistaxis.

22 juillet. — La température est tombée de 40° à 38°, puis est remontée avec quelques oscillations vers 39°5.

24 juillet. — Mort.

AUTOPSIE le 26 juillet.

Foie: 1,900 grammes, très gros, pâle, très dur, mais pas granuleux, nullement clouté. Pas d'abcès à son intérieur. Rien d'anormal aux voies biliaires.

Rate: 650 grammes, très volumineuse, de consistance assez ferme, bien que congestionnée.

Reins: 150 et 160 grammes, normaux, à part quelques adhérences limitées de la capsule.

Poumons: 450 grammes chacun, beaucoup d'œdème, mais pas de zone indurée de congestion ou de tuberculose. Rien aux plèvres.

Cœur: 330 grammes, normal.

L'examen histologique du foie (Savy) a montré des lésions extrêmement accentuées. Le parenchyme est infiltré de nappes de sclérose qui morcellent les lobules et les réduisent à l'état de petits groupes cellulaires dont les éléments sont atrophiés et ne présentent pas en général de surcharge graisseuse. Ces nappes scléreuses, qui par places se sont entièrement substituées aux travées hépatiques, sont semées de très nombreuses cellules inflammatoires qui témoignent de l'allure rapide du processus. On trouve également des néocanalicules biliaires. Pas de formation spécifique pouvant caractériser la tuberculose ou la syphilis et permettre d'affirmer qu'elles ont joué un rôle.

En somme, cirrhose intense à allure subaiguë, de nature indéterminée histologiquement.

La rate présente peu de sclérose, mais une grosse dilatation vasculaire.

Observations des auteurs (résumées).

OBSERVATION VIII (Minkowski)

Homme de 42 ans. Deux ans avant, Minkowski avait reconnu une coloration ictérique de la peau et des conjonctives, une splénomégalie, une légère hypertrophie hépatique, de l'urobilinurie sans bilirubinurie ni décoloration des matières fécales. Cet ictère datait de la naissance. Plusieurs membres de la famille étaient ictériques.

Ces symptômes persistaient deux ans plus tard.

Minkowski reconnut le même syndrome clinique chez les deux enfants du malade, tous deux ictériques depuis la naissance.

Le frère du malade, atteint de la même affection, a quatre enfants, dont un seul présente l'ictère avec urobilinurie et splénomégalie.

La mère du patient, morte à 82 ans, une tante maternelle, morte à 70 ans, un oncle paternel, âgé de 80 ans, ont présenté ou présentent depuis leur naissance une symptomatologie analogue.

Pas de paludisme, pas d'hémorragies dans la famille.

Le malade mourut de pneumonie. Le foie n'était pas cirrhotique. Pas d'obstacle au cours de la bile, malgré qu'on ait trouvé un calcul dans la vésicule. Les seules modifications histologiques consistaient en l'accumulation de pigment (non ferrique) au centre des lobules et en surcharge graisseuse périphérique. La rate était hypertrophiée (1 kilo) et hyperhémisée. Au niveau des reins, dépôt abondant d'un pigment brun, ferrique, grenu, dans l'épithélium des tubes contournés.

Cette observation établit que plusieurs membres d'une même famille, étagés sur trois générations, peuvent, dès la naissance et pendant toute leur vie, pré-

senter un ictère chronique avec urobilinurie et splénomégalie, sans pour cela que leur état général soit nettement compromis. Se basant sur les constatations macroscopiques et microscopiques, Minkowski arrive à expliquer la pathogénie de cette affection héréditaire et familiale par une « anomalie singulière dans les modifications des pigments du sang », anomalie qui est peut-être sous la dépendance de la rate. Cette conception originale a permis à Chauffard de soutenir que Minkowski est le père des ictères hémolytiques. Au point de vue clinique, on ne peut faire aucune objection sérieuse à cette opinion. Cependant, des réserves sérieuses s'imposent ; il manque dans les observations de Minkowski les examens de la résistance globulaire, sans lesquels il est impossible de se décider en faveur de telle ou telle affection, et, à tout prendre, le syndrome décrit par le médecin de Strasbourg ressemble de bien près, si ce n'est complètement, au troisième type de la cholémie familiale individualisé par Gilbert et ses élèves. A Chauffard revient donc sans conteste le mérite d'avoir isolé les ictères hémolytiques.

C'est donc à un titre purement documentaire que j'ai donné un résumé de la communication de Minkowski au Congrès de médecine interne de Wiesbaden. La discussion qui la suivit — Senator et Albu y prirent part — est d'un intérêt médiocre, à tel point qu'on s'oublia jusqu'à confondre l'affection décrite par Minkowski avec la maladie de ~~Banti~~. 

OBSERVATION IX (Chauffard).

Jeune homme de 24 ans.

Aucun antécédent héréditaire ou familial d'ictère ou d'affections hépatiques.

Personnellement, diphtérie avec croup dans la première enfance. A 11 ans, état d'anémie très intense avec faiblesse extrême, ayant duré au moins un mois et suivi d'une aggravation notable de l'ictère.

De 8 à 18 ans, épistaxis répétées et abondantes, surtout pendant la saison chaude.

C'est le lendemain de la naissance que le père du malade constata chez son fils une teinte franchement ictérique des téguments, et étant médecin, il pensa même alors que l'enfant ne tarderait pas à succomber. Il n'en fut rien, mais l'ictère persista très prononcé et à peu près permanent. Cet ictère s'atténue parfois, laissant un teint pâle et subictérique. Il s'aggrave par une marche prolongée, des fatigues musculaires. L'influence du régime alimentaire est nulle.

Région hépatique ordinairement indolente. Quelquefois cependant et pendant une huitaine de jours, sensation de pesanteur au niveau de l'hypocondre droit, avec ictère plus prononcé, inappétence, légère élévation thermique, et parfois vraies crises douloureuses locales. Ces crises ont débuté vers l'âge de 14 ans, peu intenses et assez mal localisées, ressemblant à des crampes d'estomac, et disparaissant au bout de dix à quinze minutes par le décubitus horizontal et l'immobilité.

A 18 ans, après un abus de boissons glacées, crise beaucoup plus intense de douleurs épigastriques, qui dura près de cinq heures. Depuis cette époque, en six ans, une vingtaine de crises de ce genre se sont montrées, irrégulières comme apparition et sans étiologie précise; trois ou quatre fois, les crises furent subintrantes et se renouvelèrent deux ou trois jours de suite. Chacune de ces crises est suivie d'une recrudescence de l'ictère et d'urines plus foncées.

La dernière crise survint en septembre dernier, très douloureuse, et le malade perçut nettement sous le rebord costal droit une petite tumeur arrondie, piriforme, peu douloureuse, et ressemblant, dit-il, à une vésicule distendue; une purgation de calomel détermina six ou sept selles uniquement composées d'une bouillie vert épinard et d'un liquide verdâtre moins foncé.

Les garde-robes ne sont jamais décolorées, ni couleur de mastic; leur teinte varie du jaune plus ou moins clair au jaune brun et l'analyse chimique y montre nettement la présence de pigments biliaires et d'urobiline.

Les urines sont d'un jaune orangé ou rougeâtre, et ont à chaque examen montré la présence d'une quantité notable d'urobiline, tandis que les pigments biliaires recherchés par la méthode très sensible de Grimbert ont toujours fait défaut.

La réaction de Hay est très faiblement positive.

Il n'y a jamais eu ni de prurit cutané, ni de tendances hémorragiques ou hémophiliques. Les réflexes rotuliens sont normaux; le pouls varie entre 65 et 72. L'examen des différents organes ne montre aucune lésion.

Le foie dépasse peu ou pas le rebord costal et son diamètre vertical mamelonnaire varie entre 11 et 12 centimètres. Son bord est souple et non déformé.

La rate est grosse et dure, facile à palper et mesure 13 centimètres en hauteur, sur au moins 15 en largeur. Cette tuméfaction splénique a été constatée pour la première fois vers l'âge de 9 ans, n'a jamais disparu depuis, et semble aujourd'hui rester toujours à peu près la même.

Aucune adénopathie.

Sang : GR : 4,200,000 — 3,800,000. GB : 9,000 — 7,000, le taux de l'hémoglobine entre 82 à 96 p. 100.

Sous le microscope, apparition du réticulum fibrineux au bout de trois minutes et demie. Caillot rétractile, et au dessous de lui, petit culot d'hématies tombées au fond du tube.

Sérum jaune d'or ou orangé, donnant une réaction de Gmelin très nette, et, au spectroscope, les raies de l'oxyhémoglobine.

Un myélocyte neutrophile très net a été constaté sur 400 élé-

ments, signe d'une ébauche de réaction médullaire. Pas d'hématies nucléées.

La résistance globulaire cherchée avec une solution de NaCl à 0,70 p. 100 montre le début de l'hémolyse à 0,62; celle-ci est nette à 0,52 et n'est complète qu'à 0,36; la résistance globulaire est donc très diminuée, l'hémolyse est à la fois précoce et prolongée.

Microglobulie : 5 μ 89 en moyenne.

C'est de cette observation que date vraiment la notion des ictères hémolytiques. Grâce à elle, Chauffard établit l'existence d'un syndrome morbide que caractérisent cliniquement sa nature congénitale, un ictère acholurique avec urobilinurie et sans signes d'intoxication biliaire, l'anémie modérée, la splénomégalie, le tout évoluant ou mieux persistant sans altération très notable de l'état général; l'hématologie indique une diminution manifeste de la résistance globulaire, phénomène essentiel, un abaissement très léger du nombre des globules rouges avec microcythémie, une réaction médullaire ébauchée, etc... Tous ces signes trouveront plus loin une description minutieuse.

OBSERVATION X (Chauffard)

C... père, 50 ans.

Début de l'ictère à 6 ans, persistant depuis. Teint d'une pâleur ictérique; conjonctives nettement teintées. Le foie paraît normal. Rate grosse et dure.

L'hémolyse débute à 0,52; nette à 0,50, elle se prolonge pendant quinze autres tubes.

Microglobulie légère (7 μ . 44 en moy. pour 100 hématies).

Sang (examens ultérieurs de Widal, Philibert, Abrami).

G R : 3,595,000 — 4,210,000. GB : 8,720. Pas de myélocytes. Hématies nucléées exceptionnelles. Hématies granuleuses : 14 à 15 p. 100 (Chauffard et Fiessinger.)

Résistance globulaire diminuée avec le sang total, s'abaissait encore dans des proportions considérables lorsqu'on faisait usage des hématies déplasmatisées. La différence entre les sangs auxquels s'effectuait l'hémolyse initiale dans l'un et l'autre cas n'a jamais été inférieure à cinq tubes, elle a parfois atteint onze tubes. L'abaissement de la résistance après déplasmatisation a surtout porté sur la résistance minima, tandis que la résistance maxima demeurait à peu près invariable. D'autre part, alors que la résistance du sang total présentait pendant dix mois des variations très notables, l'hémolyse initiale oscillant entre 0,50 et 0,62, la résistance des hématies déplasmatisées au contraire n'a subi durant ce temps que des fluctuations très légères, l'hémolyse initiale se produisant presque constamment entre 0,68 et 0,72.

OBSERVATION XI (Chauffard)

C... fille, 27 ans, ictérique congénitale.

Pâle et nettement subictérique, avec des conjonctives franchement jaunes.

Foie à peine augmenté de volume. Rate très volumineuse et indurée.

Urines : urobiline, sans pigment biliaire normal.

Sérum biliphéique.

Résistance globulaire très diminuée. Hémolyse débute à 0,66, nette à 0,58, très prononcée à 0,48, totale à 0,34.

Anisocytose. En moyenne 6 μ . 40, donc microglobulie.

Ébauche de réaction médullaire, caractérisée par l'existence de rares hématies nucléées (1/400).

Sang (examens ultérieurs de Widal, Philibert, Abrami).

GR : 3,000,000 environ. GB : 35,600. Peu ou pas de myélocytes, quelques hématies nucléées.

La résistance globulaire s'est montrée invariablement et consi-

dérablement diminuée, débutant avec le sang total entre 0,64 et 0,68, intense entre 0,44 et 0,54, totale entre 0,36 et 0,40. Par le procédé des hématies déplasmatisées, la diminution de la résistance s'est toujours montrée beaucoup plus accentuée qu'avec le sang total : hémolyse initiale entre 0,76 et 0,83; intense entre 0,64 et 0,70; totale entre 0,40 et 0,42. Donc, la déplasmatisation abaisse surtout le chiffre de l'hémolyse initiale, alors que celui de l'hémolyse intense et celui de l'hémolyse totale ne sont que peu influencés.

Les deux observations qui précèdent sont des plus démonstratives en ce qui concerne la congénitalité de l'ictère hémolytique. Elles en montrent le caractère familial.

OBSERVATION XII (Chauffard)

« Une malade que j'observe en ville est atteinte depuis quatre mois d'accidents asthéniques et cachectiques graves, avec troubles gastriques, ictère léger et urobilinurie. Son hémoglobine est tombée à 40 p. 100, ses globules rouges à 1,200,000, le chiffre de ses leucocytes est de 7,000; les hématies nucléées varient entre 5 et 10 pour 100 leucocytes, sont granuleuses et les formes microblastiques prédominent; le taux des hématies granuleuses est considérable et varie de 15 à 20 p. 100. Chez cette malade, l'hémolyse du sang total commence à 56 et est très nette à 48. »

Cette observation a un double intérêt. Cliniquement et de par les recherches hématologiques elle se rapproche des anémies pernicieuses plastiques de moyenne gravité; la fragilité globulaire, les hématies granuleuses la font entrer dans le cadre des ictères hémolytiques.

Chauffard, à ce propos, se demande si dans les anémies pernicieuses il ne faut pas désormais

distinguer les formes sans ictère, probablement aussi sans fragilité globulaire, ni hématies granuleuses, des formes ictérigènes où l'hémolyse est décelable et qui relèvent d'un pronostic autrement grave.

OBSERVATIONS XIII et XIV (Chauffard)

Chez deux malades présentant des accès de paludisme avec subictère, Chauffard a relevé les caractères d'un ictère léger, par faible hémolyse, passager comme la durée de l'action pathogène, curable par une médication spécifique, comme l'infection dont il procède.

Chez l'un :

Hématies granuleuses : 5 p. 100 H, déplasmatisées : 0,54

Chez l'autre :

Hématies granuleuses : 6 à 12 p. 100 H, déplasmatisées : 0,52.

OBSERVATION XV (Chauffard et Fiessinger)

M. P..., 24 ans.

Comme hérédité biliaire : cholélithiase chez son grand-père maternel et sa grand'mère maternelle.

Apparition de l'ictère à 3 ans, à la suite d'un embarras gastrique fébrile. Depuis, permanent, mais variable.

Depuis, au moins deux à trois fois par an, au maximum deux par mois, crises douloureuses, trois à quatre heures après le repas : début brusque, douleurs dans la région vésiculaire, irradiées à l'épaule droite, accompagnées parfois de vomissements bilieux, d'urines foncées, d'une accentuation de l'ictère, mais sans décoloration des matières à aucun moment. Sensation intercalaire de pesanteur plus ou moins nette dans l'hypocondre droit.

A 8 ans, on constate l'hépatome et la splénomégalie. Quatre ans plus tard, l'urobilinurie.

Pleurésie gauche aiguë, il y a deux mois.

L'ictère varie du jaune d'or au citron pâle. Emotions, voyages l'aggravent. Vie au grand air, altitude le diminuent. Pas de prurit. Pas de bradycardie. Pas d'adénopathies.

Gros foie : 15 centimètres de matité sur la ligne mamelonnaire. Indolent. Rate : ferme, 15 centimètres en hauteur, 23 d'avant en arrière, indolore à la pression.

Dans les urines : grande quantité d'urobiline ; pas de pigments.

Pas de décoloration des matières.

Sang : GR : 3,504,000,

CB : 11,400.

Équilibre normal. Pas de myélocyte. Sur plusieurs lames, une seule hématie nucléée. Anisocytose. Pas de poikilocytose, ni de polychromatophilie. Microglobulie.

Dans le sérum : réaction de Gmelin positive : ni urobiline, ni urobilinogène.

Résistance globulaire : avec solution NaCl 7 ‰, pour le sang total, commence au tube 74, complète à 42 ; pour le sang déplasmatisé, débute à 80, complète à 54.

Certains sérums humains, où résistent les globules rouges normaux, hémolysent les globules rouges de P...

Dans leur plasma, les globules rouges de P... n'hémolysent pas, et cependant une légère dilution suffit à faire apparaître l'hémolyse.

Au sérum d'anguille et au sérum antihumain, le globule rouge de P... oppose une résistance moindre que ne le fait une hématie normale.

Le sérum de P... ne possède pas de pouvoir hémolysant par hémolysine ; il ne possède pas non plus de pouvoir hémolysant par hypotonicité.

Par réactif de Pappenheim sur du sang étalé, séché rapidement, mais non fixé, Chauffard et Fiessinger découvrent les hématies granuleuses : elles sont plus volumineuses, 8 p. 18 en moyenne. Granulations colorées en rouge vif formant un pointillé nettement visible.

Il faut surtout retenir de ce deuxième cas d'ictère hémolytique congénital publié par Chauffard, que c'est

bien la fragilité des globules eux-mêmes qui est la cause de leur hémolyse, car le sérum ne jouit pas de propriétés hémolysantes spéciales. D'ailleurs ces globules résistent plus mal que des globules normaux lorsqu'on les met au contact de sérum humain, antihumain, d'anguille, etc... Un nouveau symptôme, important mais non pathognomonique, des ictères hémolytiques, a été découvert à propos de ce cas par Chauffard et Fiesinger, c'est l'existence dans le sang circulant d'hématies granuleuses visibles sur sang non fixé.

OBSERVATION XVI (Chauffard et J. Troisier).

Homme de 31 ans, à hérédité paternelle diabétique, mais sans hérédité hépatique ou anémique. Toujours pâle et anémique dès son enfance, ne présentant aucun stigmate d'hérédo-syphilis, n'ayant pas eu lui-même la syphilis, il devint en 1902 franchement ictérique, après un accès violent et subit de colère. Dès lors, reste ictérique, avec variations. A trois reprises, sans refroidissement ni autre cause nette, accentuation de l'ictère, fièvre, coloration malaga des urines qui contenaient de l'hémoglobine. Rate fut trouvée un peu grosse. L'anémie s'est révélée par un abaissement des globules à 3,000,000, puis progressivement jusqu'à 1,500,000. En 1906, une cholécystostomie (Kocher) montra une bile chargée de sable biliaire, mais sans calculs; variations de l'ictère dans les mois suivants. En 1908, quinze injections intraveineuses de sublimé (11 centigrammes en tout) (Murri) n'ont aucune action sur l'ictère.

Actuellement, teinte jaune citron pâle. Rate mesure 9 centimètres de hauteur, le foie 12. Jamais de décoloration des matières fécales. Urines rougeâtres, avec des traces d'albumine; urobilinurie plus ou moins prononcée, pas de pigments biliaires. Exagération de toutes les éliminations urinaires. Constataction spectro-

scopique des raies hémoglobiniques. Ni prurit, ni bradycardie. 1,481,000 globules rouges, valeur globulaire, 0,74; 4,668 globules blancs, avec pourcentage normal. Pas de myélocytes, pas d'hématies nucléées. Légère anisocytose et polychromatophilie. Résistance globulaire, sang total : H₁ 50, H₂ 46. Déplasmatisé : H₁ 52, H₂ 46. Hématies granuleuses, 12 à 14 %.

Une analyse coprologique (R. Gaultier) montra la diminution de la durée de la traversée digestive, l'augmentation de la quantité des fèces, eu égard au repas d'épreuve, et les examens divers permirent de conclure à une hypersécrétion biliaire avec, probablement, modifications de la composition chimique de la bile.

Il importe d'insister sur ce fait que le malade a été opéré, et que la cholécystostomie ne permit pas d'incriminer une atteinte sérieuse des voies biliaires.

Un point intéressant à noter est l'existence du syndrome ictère hémolytique chez un homme qui fit à plusieurs reprises de petites crises d'hémoglobinurie. Ceci pose la question des rapports qui unissent les deux affections.

OBSERVATION XVII (Chauffard et Troisier)

Observation déjà publiée par Lortat-Jacob et Salaréanu. (Ictère chronique familial avec splénomégalie. *Revue de médecine*, 10 oct. n° 10, p. 810-818.)

En 1904, homme vigoureux, de 52 ans, avec un ictère jaune franc. Gros foie (25 cent.) de consistance normale. Très grosse rate, affleurant la crête iliaque (25 cent.). Pigments biliaires dans le sérum sanguin; dans les urines simplement une petite quantité d'urobiline. Pas d'insuffisance hépatique (élimination régulière du bleu de méthylène; pas de glycosurie alimentaire, urée normale). Pas de signes d'intoxication biliaire (ni bradycardie, ni prurit, ni amaigrissement). Anémie marquée, mais bon état général. Ictère datant de la naissance, sujet à des poussées,

mais sans coliques hépatiques. Il est aussi familial (un fils du malade était ictérique et est mort d'hémorragies).

En juillet 1908, Chauffard et Troisier constatent le même état. Résistance globulaire : avec les hématies déplasmatisées H_1 0,92 Na Cl ‰ (on dut se servir d'une solution chlorurée hypertonique à 10 ‰.) H_2 0,78, H_3 0,56 ‰. Pas de fragilité spéciale vis-à-vis de sérums humains normaux ou pathologiques. Pas de propriété hémolytique spéciale du sérum du malade; pas d'auto agglutination; réaction de Gmelin fortement positive dans le sérum. 20 à 22 ‰ d'hématies granuleuses. Polychromatophilie. Une hématie nucléée.

Le fils du malade dont il est question plus haut était depuis la naissance atteint comme son père d'un ictère acholurique splénomégalique. Les deux observations furent publiées en 1904 par Lortat-Jacob et Sabaréanu sous le titre « Ictère chronique familial avec splénomégalie ». Ces auteurs montraient l'analogie étroite qui nissait cette affection à l'ictère infectieux chronique splénomégalique de Hayem, ou encore aux ictères chroniques simples à forme hépatosplénomégalique de Gilbert, Castaigne et Lereboullet. De plus, ils insistaient déjà sur ce fait que « de tels sujets sont à vrai dire plus intéressants pour la pathologie générale qu'inquiétants pour le praticien, tant qu'ils ne connaissent pas d'infection surajoutée ». En complétant l'une des observations de Lortat-Jacob et Sabaréanu, Chauffard et Troisier établissent que des syndromes décrits sous des titres divers doivent rentrer dans le cadre des ictères hémolytiques.

OBSERVATION XVIII (Chauffard et Troisier)

Femme de 36 ans, appartient à une famille où les *pâles* sont nombreux. Toujours pâle et anémique depuis sa naissance. Une légère jaunisse, qui a persisté depuis, fut constatée à la suite d'une chute, à l'âge de 9 ans. Variations de l'ictère par la fatigue, les émotions. Jamais de décoloration des matières.

Depuis l'âge de 18 ans, violentes crises douloureuses, à caractères de coliques vésiculaires; début aussitôt après les repas, vomissements fréquents : durée deux à trois heures, et suivis d'une accentuation de la jaunisse sans modification de coloration des selles.

Plusieurs cures à Vichy ont amélioré les douleurs, mais non la jaunisse.

La teinte générale est jaune citron pâle. Grosse rate. Pas de gros foie. Pas de bradycardie. Pas de prurit. Pas de décoloration des matières fécales. Dans les urines ni urobiline, ni pigments biliaires.

2,622,000 glob. rouges. Hémoglobine 50 $\%$. Pas de modifications notables des globules blancs. Quelques rares myélocytes éosinophiles.

Hématies granuleuses : 8 $\%$. Microcythémie. Début de l'hémiolyse à 0,68 $\%$.

Sérum : pas d'auto agglutination. Réaction de Gmelin positive. Pas d'urobiline.

Comme suite à cette observation, les auteurs rappellent que le fils de cette malade est atteint d'une variété particulière d'anémie splénomégaly avec diminution de la résistance globulaire et état cholémique du sérum, et ils considèrent ce jeune homme comme étant en instance d'une ictère hémolytique que peut provoquer la moindre cause occasionnelle.

OBSERVATION XIX (Widal et Abrami)

Laure V..., 42 ans, ictérique depuis sept ans. Jamais d'ictère dans les ascendants, ni les collatéraux.

Rougeole à 7 ans, variole à 9. Pas de syphilis héréditaire.

En 1900, rectite consécutive à un abcès para-rectal, laissant un état de faiblesse, au cours duquel apparut l'ictère.

Ictère à début insidieux, s'accroissant progressivement. Dans un service de chirurgie on constate le volume normal du foie et l'écoulement normal de la bile dans l'intestin. On n'intervient pas.

Oscillations irrégulières, mais sans disparition, de cet ictère pendant deux ans. Au moment des poussées, lassitude et douleurs dans la région splénique. Jamais de décoloration des matières fécales.

En 1903, intervention chirurgicale sur les voies biliaires qui furent trouvées indemnes, et le foie normal. Une cholécystostomie n'influença nullement l'ictère, et n'amena pas la décoloration des matières fécales. Jamais, dans l'urine, de pigments biliaires vrais.

Depuis, alternatives de recrudescence et d'atténuation de l'ictère. En avril 1907, poussée intense d'ictère, avec abattement, essoufflement, douleurs spléniques, qui la font entrer à l'hôpital. A l'entrée (11 mai 1907), ictère généralisé, jaune d'or, très prononcé aux conjonctives et aux muqueuses buccale et linguale. Pas de prurit, pas de grattage, pas de xanthélasma.

Coloration absolue et normale des selles.

Dans les urines, ni pigments, ni sels biliaires; elles sont donc *acholuriques*; mais urobiline en grande quantité. Ni sucre, ni albumine, ni hémoglobine dans ces urines.

Foie indolent, lisse et souple, dépassant d'un travers de doigt le rebord costal.

Rate douloureuse, spontanément, parfois par paroxysmes, et à la pression. Très hypertrophiée, elle mesure 19 centimètres en hauteur et 22 en largeur.

A ce syndrome ictérique s'associe un syndrome anémique : sous la coloration jaune de l'ictère, les téguments et les

muqueuses ont une teinte très pâle; le pouls est petit, bat à 92; la tension est de 10. Au cœur, on perçoit au foyer pulmonaire, un souffle doux, systolique; il existe des souffles veineux dans les jugulaires.

L'examen du sang montre une *cholémie intense* avec pigments — mais sans urobiline — dans le sérum. Le sang est pâle. Il y a de l'anisocytose, de la polychromatophilie, une poikilocytose légère; une réaction myéloïde exceptionnelle avec 15,5 p. 100 d'hématies nucléées et 2,5 p. 100 de myélocytes.

La numération indique : GR : 2,340,000 — GB : 42,000.

Il y a *augmentation du diamètre moyen des hématies*, anisocytose intense, élévation de la valeur globulaire (1,08), forte leucocytose avec éosinophilie et mastzellen, enfin réaction myélocytique, normo et mégaloblastique. Coagulation normale.

Plusieurs examens ont donné des résultats variables. Il y eut une fois une poussée intense de déglobulisation — sans autres caractères hématologiques spéciaux — à l'occasion d'une forte poussée ictérique.

L'opothérapie médullaire et la médication arsenicale ont amélioré l'état général.

Plusieurs examens ont été pratiqués, d'où il découle :

Pigments et urobiline : présence constante des pigments dans le sérum sanguin. Absence d'urobiline dans ce sérum. Absence de pigments dans les urines; présence au contraire d'urobiline.

Examens bactériologiques : négatifs.

Fonctions hépatiques : glaucurie normale. Pas de glycosurie alimentaire. Urée urinaire suffisante.

Examens hématologiques : Le nombre des globules rouges a été généralement croissant de 2,340,000 à 3,200,000. Valeur globulaire normale. Diamètre des hématies augmenté.

La leucocytose a été diminuant de 42,000 à 18,000. Les grands mono ont été toujours prédominants vis-à-vis des lymphocytes. Chiffre à peu près normal des polyneutro et éosinophiles. Quelques myélocytes. Assez grand nombre d'hématies nucléées, normo et mégaloblastes.

La recherche de la résistance globulaire, faite à plusieurs

reprises avec le sang déplasmatisé, a donné en règle générale : $H_1 = 0,58$ — $H_2 = 0,44$ — $H_3 = 0,38$ NaCl p. 100 et avec le sang total : $H_1 = 0,46$ — $H_2 = 0,42$ — $H_3 = 0,38$.

De novembre 1907 à juin 1908, amélioration rapide. Diminution de l'ictère, de la splénomégalie et de l'anémie. Le taux des globules rouges remonta à 5,000,000 environ, et celui de l'hémoglobine à 90 puis 100. Cependant persistaient anisocytose, polychromatophilie, réaction myéloïde, hématies granuleuses (35 à 40 p. 100). De la persistance du processus hémolytique, témoignaient aussi, malgré l'amélioration de l'état général, le subictère, le volume de la rate, l'urobilinurie, la fragilité globulaire : $H_1 = 0,56$ (le 11 mai).

Après une crise hémolytique de courte durée, fin juin, l'amélioration fut progressive. La splénomégalie, l'urobilinurie disparaissent. Progressivement la résistance globulaire augmente et en novembre 1908 : $H_1 = 0,44$. Les hématies granuleuses tombent à 1 p. 100, l'autoagglutination disparaît en dernier lieu.

De cette observation plusieurs points sont à retenir. Il s'agit d'un ictère chronique acholurique, consécutif à une rectite; il simula une affection hépatique, si bien qu'un chirurgien pratiqua une cholecystotomie. L'intervention mit en évidence un fait important : l'intégrité, du moins apparente, du foie et des voies biliaires.

Cet ictère s'est accompagné d'urobilinurie, et ceci vient contre l'opinion si accréditée que l'urobilinurie est un signe important, presque pathognomonique, d'insuffisance hépatique.

Aucun signe d'intoxication biliaire n'a pu être relevé.

L'anémie très prononcée a revêtu le masque de l'anémie pernicieuse plastique : valeur globulaire augmentée, polychromatophilie, myélocytes, hématies nucléées abondantes.

A signaler que la fragilité globulaire s'est montrée

plus nette avec les hématies déplasmatisées qu'avec le sang total. D'autre part, le diamètre moyen des hématies est accru.

Dans son évolution, la maladie a parcouru plusieurs phases d'amélioration et de recrudescence. Finalement, elle a abouti à la guérison, tout au moins à une rémission de longue durée, et il est intéressant de noter que les signes cliniques ont les premiers rétrocedé, les altérations hématiques étant restées assez longtemps après persistantes.

OBSERVATION XX (Widal et Abrami)

Gabrielle G..., 29 ans, est ictérique depuis trois mois quand elle entre à l'hôpital, le 20 juin 1907.

Aucun antécédent héréditaire ou personnel. Pas de spécificité, pas de tuberculose, pas d'alcoolisme. A eu cinq enfants venus à terme, dont trois vivants.

En février, fausse couche avec métrorrhagies très abondantes, suivies d'une grande faiblesse, avec vertiges, épistaxis quotidiennes, œdème malléolaire, frissons.

Quinze jours plus tard apparition d'un ictère progressif.

Cet ictère (20 juin) est généralisé, intense, d'un jaune safran. Il a subi quelques variations légères. Jamais de prurit. Jamais de décoloration des matières fécales.

Dans les urines, bilirubine et beaucoup d'urobiline.

Foie très volumineux, répondant en haut au sixième espace sur la ligne mamelonnaire, affleurant en bas la crête iliaque. Dur, lisse, indolent, même à la région vésiculaire.

Rate considérablement hypertrophiée. Matité de 17 centimètres de hauteur, sur 19 à 20 en largeur. Dur et sensible à la percussion. Pas d'ascite.

En outre, grande faiblesse, oppression au moindre effort, respiration rapide, courte; pouls entre 90 et 120 avec 12 de pres-

sion. Au cœur, près du sternum, souffle doux. Bruit de rouet des jugulaires. Léger œdème pré tibial. T. = 38°3.

Sang : fluide, pâle. Le plasma donne une réaction de Gmelin des plus nettes, mais ne renferme ni sels biliaires, ni urobiline. Δ = — 0,58. Anémie intense avec leucocytose : GR : 1,800,000. GB : 40,000. — Anisocytose marquée; hypochromie nette; polychromatophilie. Quelques hématies à granulations basophiles. Réaction myéloïde assez intense, avec éosinophilie, myélocytose et réaction normoblastique. Hématoblastes en grande quantité.

Ultérieurement, amélioration de l'état général, avec diminution de l'ictère, ainsi que du volume du foie et de la rate, augmentation du nombre des globules rouges, avec atténuation très marquée de l'anisocytose et de la polychromatophilie.

Le 14 juillet, on note que l'ictère ne persiste qu'au niveau des conjonctives et des muqueuses.

En août, reprise atténuée, mais certaine des accidents.

Recherche des pigments. — La bilirubine a été toujours constatée dans le plasma ou le sérum. Absence constante de l'urobiline dans le sang. Dans les urines, elle fut constamment retrouvée, la bilirubine par contre très rarement.

Examen du sang. — Résistance globulaire : l'hémolyse du sang total commençait généralement à 0,46 pour être complète à 0,36 ou 0,38. Avec le sang déplasmatisé à 0,58 pour être complète vers 0,38. Augmentation du diamètre moyen des hématies.

Le nombre des globules rouges s'est progressivement accru pour atteindre 3,600,000 le 29 août 1907.

Partie améliorée en août 1907, en novembre elle revient à l'hôpital avec une nouvelle poussée d'ictère, de l'anémie, des hydropisies. Autoagglutination positive. 25 p. 100 H. granuleuses.

En février 1908, grande amélioration, mais persistance de l'hyporésistance globulaire (H_1 = 0,52) et d'hématies granuleuses 20 à 25 p. 100.

En mai 1908, sous l'influence de fatigues, apparition de signes alarmants : ictère intense, selles hypercolorées, bilirubinurie

faible, urobilinurie forte; phénomènes délirants, épistaxis et purpura créant le tableau de l'ictère grave; œdèmes, ascite. 2,700,000 globules rouges. Hémoglobine 70. Hématies granuleuses 30 p. 100. Autoagglutination rapide. $H_1 = 0,54$. Rétrocession rapide de ces phénomènes.

Depuis juin 1908, le repos, une alimentation substantielle, le traitement ferrugineux ont déterminé une amélioration progressive qui a abouti à la disparition complète de tous les symptômes de l'ictère hémolytique. La guérison clinique s'accompagna de phénomènes importants du côté du sang. D'abord disparut l'anémie avec les stigmates de rénovation sanguine, puis la fragilité globulaire. L'autoagglutination fut le plus longtemps persistante.

En juillet 1909, depuis plus de sept mois, aucun des symptômes hématiques anormaux, autrefois si accusés chez cette malade, n'a reparu.

L'apparition de l'ictère, à la suite d'une fausse couche avec métrorrhagies très abondantes, devait faire songer à un ictère infectieux aigu. C'est l'examen du sang qui a permis de poser un diagnostic exact, grâce à l'emploi d'hématies déplasmatisées. La fragilité globulaire fut aussi mise en évidence comme dans le cas précédent en expérimentant *in vitro*, avec des sérums hémolytiques, de l'extrait de sangsues, etc. L'anémie, intense, s'est accompagnée d'une réaction myéloïde des plus nettes. La guérison est survenue après plusieurs alternatives d'atténuation et d'aggravation de la maladie.

Dans ce cas se pose la question de savoir si de fortes hémorragies sont susceptibles, à elles seules, d'engendrer de toutespièces un ictère hémolytique. A l'appui de cette hypothèse on peut aussi produire l'observation de Widal et Joltrain, rapportée plus loin.

OBSERVATION XXI (Widal, Abrami et Brulé)

« Il s'agit d'une jeune femme de 22 ans, qui nous avait été adressée par M. Reclus, et qui était atteinte depuis cinq ans, et sans raison apparente, d'un ictère chronique, variable, acholurique, sans symptômes d'intoxication biliaire; les matières étaient toujours normalement colorées; le foie était normal, la rate modérément hypertrophiée. L'apparition de douleurs sourdes, dans la région vésiculaire, avait fait penser, chez cette femme, à des accidents d'angiocholite lithiasique, et deux opérations chirurgicales avaient été tentées, successivement, sur les voies biliaires. L'ictère persistait malgré la création d'une fistule biliaire permanente, par laquelle s'écoulaient journellement de 500 à 700 grammes de *bile fluide et de coloration normale*.

« Le tableau clinique réalisé dans ce cas était donc très voisin de celui de l'ictère congénital. Il en différait par son apparition tardive, par le volume très modéré de la rate, par l'absence totale de familiarité; la malade a d'ailleurs un enfant, âgé de 2 ans, et qui ne présente aucun symptôme de l'affection maternelle.

« De plus, le syndrome ictérique s'accompagnait chez elle de symptômes anémiques beaucoup plus accentués que dans l'ictère congénital. Les muqueuses étaient pâles, décolorées; l'essoufflement et la fatigue générale très marqués; et ces symptômes, apparus en même temps que l'ictère, empêchaient la malade de mener une existence active; elle était malade non du fait de l'ictère, mais du fait de l'anémie. »

Je n'ai pas retrouvé d'autres détails sur cette observation, et notamment il est impossible de préciser le degré de la fragilité globulaire et le nombre des hématies granuleuses, non plus que l'état du sérum et l'existence de propriétés agglutinantes ou hémolysantes.

Le fait le plus important à retenir est l'écoulement

par une fistule biliaire d'une bile fluide et de coloration normale, indice de l'intégrité, du moins anatomique, sinon dynamique, de la glande hépatique.

OBSERVATION XXII (Widal, Abrami et Brulé)

« Chez une autre malade, l'ictère s'est développé à la manière d'un ictère catarrhal pléiochromique prolongé. L'ictère, apparu sans raison appréciable, s'accompagnait d'une hypertrophie considérable et lisse du foie et de la rate; les selles étaient polycholiques; il y avait de la fièvre. En même temps on notait des symptômes anémiques, survenus parallèlement à l'ictère. Après trois mois, la guérison était complète: l'ictère avait disparu; le foie et la rate avaient repris leurs dimensions primitives; le sang avait récupéré ses caractères normaux. »

Les mêmes observations que pour le cas précédent sont ici de mise.

OBSERVATION XXIII (Widal et Joltrain)

Homme de 65 ans, ayant depuis trois ans d'abondantes hématuries vésicales, sous la dépendance d'un épithélioma de la vessie. Teint à la fois jaunâtre et anémique, et le corps tout entier présente une légère coloration ictérique. Au cœur, souffle extracardiac. Pas de bradycardie. Foie volumineux, dépassant de deux travers de doigt le rebord costal, indolore. Matité splénique de 10 centimètres. Grande fatigue. Pas de prurit. Pas de décoloration, ni de polycholie des matières. Dans les urines, pigments biliaires, pas d'urobiline, pas de sels biliaires. Sang très fluide et l'on peut apprécier le rapport $\frac{\text{plasma}}{\text{globules}} = \frac{4,5}{1}$ au lieu de $\frac{1,5}{1}$ qui représente le rapport normal. 2,080,000 globules rouges. 40,000 globules blancs. Poikilocytose. Hypochromie. Anisocytose. Polychromatophilie. Polynucléose très marquée. Très légère réaction myéloïde avec réaction normoblastique (1 myélocyte, 1 hématie nucléée). Hématies granuleuses : 8%. Résistance globulaire avec

hématies déplasmatisées : $H_1=58,60$, $H_2=48$, $H_3=46$. Dans le sérum sanguin, bilirubine; pas d'urobiline, ni de sels biliaires. Pas d'autoagglutination. Pas d'action hémolytique du sérum.

L'autopsie a révélé la tumeur cancéreuse de la vessie. Foie de coloration jaunâtre avec, par places, des plaques plus claires rappelant le foie infectieux. Reins gros et blancs. Rate dure.

Histologiquement, le foie est un type de vieux foie infectieux avec dégénérescence centrolobulaire grasseuse et pigmentaire, et légère sclérose périportale. — Les reins sont le siège d'une néphrite interstitielle légère; on note une cytolysé généralisée de tous les tubes. Aucune surcharge pigmentaire interstitielle, ni même intratubulaire. — Les frottis de rate et de moelle osseuse ne montrent qu'une légère réaction des organes hématopoïétiques. — A la coupe de la rate, presque plus de corpuscules de Malpighi; les restants paraissent normaux. Congestion diffuse de la pulpe, en particulier des cordons. Réaction macrophagique très prononcée. Desquamation de l'endothélium des sinus. Pas ou peu de surcharge pigmentaire. — La moelle osseuse n'est pas rouge, et l'on ne trouve même pas d'ilots de reviviscence. On ne voit que quelques globules rouges nucléés, parmi lesquels dominent les normoblastes.

Je ne retiendrai pas les constatations macroscopiques ou microscopiques. D'autres autopsies antérieures d'ictères hémolytiques ont donné lieu à des examens plus approfondis.

Le seul point intéressant est le suivant : une anémie intense, par spoliations sanguines répétées, peut-elle arriver à déterminer une fragilité globulaire marquée ? Le fait est douteux. Les auteurs essaient d'expliquer que par suite d'hémorragies renouvelées, les globules rouges, sans cesse en voie de rénovation intensive finissent par acquérir une fragilité anormale, source de l'ictère hémolytique. On peut objecter sans peine ceci : il est courant de suivre des malades atteints de fibromes ou

de cancer utérins saignant souvent et beaucoup. Pourquoi ne se développe-t-il pas chez elle le syndrome ictère hémolytique ?

OBSERVATION XXIV (Vaquez et Giroux)

M^{me} O. B..., blanchisseuse, 34 ans en 1907.

Pas d'antécédents biliaires chez ses ascendants. Mère morte de tuberculose pulmonaire.

Ictère remontant à l'âge de 15 ans, survenu sans cause, accompagné de faiblesse générale. Parfois épistaxis.

Douleurs fréquentes par crises dans les régions épigastriques et spléniques, surtout à la suite de fatigues, et coïncidant avec une anémie et une perte de forces plus accusées.

Teinte subictérique généralisée, prédominant aux conjonctives. Foie n'est ni gros ni douloureux. Rate dépasse le rebord costal de quatre travers de doigt et est sensible à la main.

Troubles dyspeptiques anciens. Rien d'anormal aux autres viscères. Urines : ni pigments, ni sels biliaires, foncées.

Sang : sérum donne la réaction de Gmelin. Pas de sels biliaires.

GR : 2,800,000. GB : 8,700. Équilibre à peu près normal, cependant réaction médullaire légère (0,5 p. 100 myélocytes neutrophiles). Microcythémie très accusée (6 μ 49), anisocytose. Pas de poikilocytose ni de polychromatophilie.

Résistance globulaire : l'hémolyse débute à 0,64, et se termine à 0,40. Pas de propriétés hémolytiques du sérum.

Mort à la suite d'une splénectomie.

Autopsie.

Rate : 850 grammes. L'hypertrophie tient seulement à la congestion énorme de la pulpe splénique. Il n'y a ni sclérose, ni hyperplasie des corpuscules de Malpighi qui ont conservé leurs caractères normaux, ni transformation myéloïde.

La pulpe est absolument gorgée de sang. La congestion est plus marquée dans les cordons de Billroth que dans les sinus eux-mêmes. Dans ces cordons, la macrophagie ne paraît pas trop

active. Le pigment ferrique y est en très petite quantité. Dans les sinus, les signes de macrophagie sont beaucoup plus marqués : cellules endothéliales tuméfiées, gorgées de pigment ferrique ; débris globulaires de taille plus ou moins grande ; dans les sinus, grands macrophages chargés de pigment ou de débris globulaires.

Dans quelques grands sinus dilatés, on voit des mononucléaires chargés de pigment et surcharge pigmentaire des cellules endothéliales.

En somme, congestion des cordons, bien distincte de la congestion des sinus que l'on note dans la rate cardiaque.

Ganglion mésentérique : congestion et hyperplasie légère. Dans les sinus figures de macrophagie marquée.

Moelle costale : très rouge, extrêmement active (frottis).

Beaucoup de globules nucléés avec figure d'expulsion du noyau et caryokinèse. Myélocytes nombreux ; polynucléaires en assez forte proportion.

Foie : 1,450 grammes, volume normal. Ni angiocholite, ni cirrhose. Énorme surcharge de pigment ferrique de toutes les cellules hépathiques, mais prédominant dans les cellules de la zone périportale. Cellules irrégulières, isolées, d'où travées rompues. Pas de stéatose.

Reins : un peu de pigment ferrique intracellulaire dans quelques tubes contournés.

Capsules surrénales. Pancréas : rien d'anormal.

C'est surtout par les constatations nécropsiques que cette observation mérite de retenir l'attention. Ce qu'il faut surtout noter, c'est l'énorme congestion de la rate, localisée aux cordons de Billroth et non pas comme d'ordinaire aux sinus, c'est aussi la réaction macrophagique manifeste.

Quant à vouloir baser sur cet état de la rate et la reviviscence de la moelle osseuse une conception pathogénique absolue, ce serait faire dire aux faits plus qu'ils ne peuvent.

OBSERVATION XXV (Ettinger)

Femme de 67 ans, qui depuis plusieurs années a présenté des troubles cardiaques se rattachant à une insuffisance mitrale, en même temps que des accidents infectieux broncho-pulmonaires qui ont entraîné la mort. Depuis une vingtaine d'années, était soignée pour des crises douloureuses à siège hépatique, avec vomissements, et qualifiées de coliques hépatiques; quelques douleurs dans la région splénique au moment des crises. Ces crises ne semblent pas s'être accompagnées d'ictère d'une façon constante. Survenant le plus habituellement tous les six mois, la dernière remontait à six mois; c'est depuis que l'ictère s'est installé et n'a jamais plus disparu, malgré des variations d'intensité. Cet ictère, quelque difficulté que l'on ait à préciser sa date d'apparition, n'était ni familial ni congénital. Jaune d'or, sujet à variations, il s'accompagnait de prurit; il n'y avait ni bradycardie, ni décoloration des selles; recherche positive de la stercobiline et du stercobilinogène. Pas de pigments biliaires dans l'urine, sauf un jour où la coloration ictérique s'était considérablement accentuée. Urobilinurie assez prononcée, mais d'intensité variable. Hépatomégalie légère, mais en rapport peut-être avec la cardiopathie. Rate augmentée de volume.

Les numérations globulaires ont donné 1,586,000, 1,560,000 et 1,120,000 globules rouges; la valeur globulaire restait normale. Anisocytose prononcée, avec tendance à la microglobulie. Polychromatophilie. Signes d'activité médullaire: pas de myélocytes dans le sang, mais hématies nucléées, normo et microblastes 3 à 4^o/. La résistance globulaire était diminuée. Avec le sang total l'hémolyse débutait avec 70 gouttes d'une solution saline à 9 ‰ et 20 gouttes d'eau distillée; nette avec 64, totale avec 46; avec le sang déplasmatisé, début à 78, net à 74, total à 52; un mois plus tard la fragilité était encore plus accusée: 80, 78, 70. Hémolyse par des sérums humains qui n'ont pas d'effet sur des globules témoins. Le sérum de la malade n'était pas doué de propriétés hémolysantes. 5 ‰ d'hématies granuleuses.

L'autopsie a montré la dilatation avec hypertrophie du ventricule gauche et insuffisance mitrale ; des lésions de bronchite purulente et d'hépatisation grise. Le foie pesait 1,700 grammes. Lisse, pâle, jaune ocre, il n'avait pas sa consistance augmentée. La vésicule distendue, remplie de bile épaisse, contenait une quinzaine de petits calculs brunâtres et friables. La rate (575 gr.), avec léger degré de périsplénite et d'épaississement de sa capsule un peu résistante, de coloration franchement violacée, présentait cinq ou six infarctus. Ganglions du hile gros, brunâtres avec de petits points blancs. Reins à capsule légèrement épaissie, surface un peu granuleuse ; coloration pâle, jaune rosé, substance corticale un peu diminuée d'épaisseur ; léger degré de sclérose rénale.

Foie : très léger degré de sclérose sous la capsule. Lésions cellulaires récentes et peu prononcées, consistant surtout en dégénérescence granuleuse avec surcharge pigmentaire centrale. Forte congestion du centre du lobule.

Rate : petit nombre et petit volume des corpuscules de Malpighi qui présentent, au passage des follicules au cordon de Billroth, quelques grandes cellules à noyau clair et quelques macrophages à globules surchargés de pigments ocre. Au niveau de la pulpe, sinus dilatés, presque vides, et cordons de Billroth très congestionnés. Nombreux macrophages, dans les parois des sinus, bourrés de globules rouges et de pigment ocre. Seulement cette pigmentation et cette macrophagie paraissent presque minimales quand on tient compte de la congestion considérable et massive de la région, congestion à ce point prononcée, que toute structure de charpente échappe et que l'on se croit en présence de véritables vaisseaux gorgés de sang.

Ganglion du hile splénique : surcharge pigmentaire intense au niveau des sinus périfolliculaires.

Rein : surcharge pigmentaire de la partie interne des tubes contournés.

Moelle osseuse : sur un frottis, non fixé, coloré au Papanheim, on a des globules rouges granuleux nombreux et leur polychromatophilie paraît très prononcée. Après fixation, abon-

dance considérable de globules rouges, dont certains sont polychromatophiles. Globules rouges nucléés, surtout mégalo blastes, myélocytes neutrophiles et grandes cellules à protoplasma basophile plus nombreux qu'à l'état normal. Abondance des polynucléaires et des myélocytes à granulations éosinophiles. En somme, moelle osseuse en pleine rénovation embryonnaire, entièrement comparable à celle des lapins ayant reçu des injections hémolytiques.

De cette observation, il faut retenir, au point de vue clinique, l'installation d'un ictère à la suite de crises douloureuses abdominales qui pouvaient fort bien en imposer pour de la lithiase. Malgré sa nature hémolytique, cet ictère s'est accompagné de prurit.

Les lésions constatées au microscope prédominaient au niveau de la rate. Là était surtout manifeste la congestion des cordons de Billroth, faisant contraste avec la vacuité des sinus. La moelle osseuse était en pleine reviviscence. Les divers organes, foie et reins notamment, étaient surchargés de pigments. A remarquer la présence de calculs dans la vésicule.

Les conclusions pathogéniques tirées par l'auteur de l'étude macroscopique et microscopique des organes ne paraissent pas suffisamment établies.

OBSERVATION XXVI (Hayem)

M... vu d'abord à l'âge de 35 ans, en 1898.

Hérédité biliaire : grand-père maternel, depuis l'âge de 20 ans était ictérique. Ictère variable. Mort de cardiopathie à 57 ans.

Mère ictérique depuis l'enfance, mais avec des poussées et des accalmies. Pas de xanthélasma. Lors de la ménopause, crises douloureuses violentes, de durée variable, à siège région hépatique

sans irradiation, sans vomissements, avec accentuation de l'ictère. Parfois prurit. Épistaxis fréquentes. A l'examen on note seulement une légère hypertrophie de la rate, qui est un peu dure et déborde les fausses côtes. Urines un peu urobiliques.

Père aurait eu des coliques hépatiques en 1894.

M... à 14 ans : coliques abdominales violentes ; plus tard crises convulsives avec perte de connaissance. La coloration ictérique des téguments apparut vers 17-18 ans et a persisté depuis, jamais très foncée, atténuée parfois, accrue par la fatigue. Au service militaire, essoufflement, palpitations, points de côté à gauche, épistaxis, il eut un embarras gastrique avec fièvre et fortes épistaxis ; à la fin du service entra au Val-de-Grâce où fut porté le diagnostic de leucémie splénique.

Ultérieurement, état général stationnaire.

En 1897, douleurs dans le flanc gauche.

On constatait alors une teinte subictérique généralisée, un gros foie (17 cm.) faisant saillie à l'épigastre, une grosse rate arrivant jusqu'à l'ombilic (10 cm. haut., 21 large). Souffle cardiaque anémique. 3,397,000 gl. r. 107,076 h. Sérum ictérique, contenant du pigment biliaire et un peu d'urobiline. Dans les urines, pas de pigment biliaire, seulement une petite quantité d'urobiline. Hyperpepsie modérée.

Revu à plusieurs reprises, notamment en décembre 1907. Accès de dyspnée et de palpitations parfois. L'ictère est resté ce qu'il était en 1897 et l'hypertrophie du foie et de la rate ne s'est nullement modifiée.

Les examens de *sang* ont montré GR : 3,561,000 — 4,280,000 GB : 6,820 — 7,200. Formule leucocytaire à peu près normale, sauf l'augmentation des mononucléaires. Le sérum sanguin donne la réaction de Ginlin et celle de Grimbart. Résistance globulaire diminuée : hémolyse débute à 0,66 totale 0,42. Présence d'urobiline dans l'urine. Pas de stigmate de syphilis.

La première partie de cette observation sert en 1898 à établir la notion de *l'ictère infectieux chronique spléno-mégalique*.

Par la suite on reconnaît l'hyporésistance globulaire.

Des quatre autres cas rapprochés d'elle, l'un était un ictère hémolytique (obs. Vaquez et Giroux). Convient-il dès lors de délaissier le type clinique individualisé par Hayem au profit de l'ictère hémolytique. Toute la question repose sur l'interprétation pathogénique de l'affection. Les phénomènes de l'hémolyse sont-ils primitifs et l'ictère secondaire, ou bien la fragilité des hématies n'est-elle qu'un stade de l'évolution de la maladie ? Cette discussion trouvera sa place dans un chapitre spécial.

Quant à l'étiologie hérédosyphilitique, les stigmates invoqués par Hayem ne paraissent pas suffisamment convaincants.

OBSERVATION XXVII (Abrami)

Femme de 60 ans, soignée pour des ulcères variqueux. Elle a un ictère généralisé qu'elle s'est toujours connu, teinte citron pâle. Son grand-père paternel a lui aussi été jaune durant toute sa vie. Parfois quelques accentuations de l'ictère; jamais de coliques hépatiques, ni prurit, ni xanthélasma, ni bradycardie. Jamais de décoloration des matières fécales. Recherche négative de la bilirubine, des acides et sels biliaires dans l'urine. Par contre, urobiline en grande abondance, splénomégalie très considérable. Foie normal; pas de glycosurie alimentaire.

Globules blancs: 31,000; légère diminution des mononucléaires.

Réaction myéloïde légère.

2,410,000 globules rouges; poikilocytose légère; anisocytose marquée, microcythémie, polychromatophilie. 16 % d'hématies granuleuses. Dans le sérum, grande quantité de bilirubine; pas d'urobiline. La résistance globulaire est très diminuée: avec le sang total l'hémolyse s'effectue: H₁ 0,76, H₂ 0,64, H₃ 0,34,

Na Cl $\%$ avec les hématies déplasmatisées : H₁ 0,84. Cette fragilité se constate aussi augmentée en présence d'un sérum de lapin antihumain, ou de sérums humains étrangers. Le sérum de la malade n'a pas de pouvoir hémolytique spécial. Pas d'auto agglutination des hématies.

Après un traitement ferrugineux, le chiffre des globules rouges s'élève à 3,120,000 et 3,600,000, les hématies granuleuses diminuent à 15 et 12 $\%$, le taux de l'hémoglobine s'est élevé de 70 à 75, mais la fragilité globulaire est restée la même ; l'ictère n'a pas varié.

OBSERVATION XXVIII (Le Gendre et Brulé)

Femme de 39 ans, sans antécédents biliaires familiaux ni personnels. Non syphilitique.

A toujours été un peu jaune. *L'ictère* jusque-là faible s'est accru à 20 ans, lors de l'établissement des premières règles, règles depuis peu abondantes. Essoufflement ordinairement facile. Nausées parfois.

L'ictère ne devient net qu'en avril 1907, à la suite d'ennuis et de fatigues, et attire l'attention de son entourage, il se fonce, s'accompagne de diarrhée et d'urines « rouges ». Pas de prurit. Atténuation par le régime lacté. Nouvelle crise en août 1907 et depuis alternatives de diminution et d'augmentation.

Elle entre pour une grippe intercurrente. L'examen révèle un ictère peu accentué, mais qui transparait au-dessous du teint assez fortement coloré de la malade ; on la retrouve très nettement au cou et sur le tronc, les conjonctives sont teintées ; il s'agit plus de subictère que d'ictère, et l'aspect de la malade rappelle tout à fait celui des cholémiques de Gilbert. Dans les urines, ni pigments biliaires, ni urobiline. Depuis longtemps douleur dans l'hypocondre gauche, persistante, augmentant au moment des poussées ictériques, exagérée par la palpation de la rate, volumineuse, qui dépasse de trois travers de doigt le rebord des fausses côtes. Le foie est normal, non douloureux. Pas d'insuffisance hépatique,

ni hypoazoturie, ni glycosurie alimentaire, ni intermittences dans l'élimination du bleu de méthylène.

Hématologie. — Anémie avec 3 à 5 millions de globules rouges suivant les numérations; valeur globulaire normale. Leucocytose légère sans modification nette du pourcentage des globules blancs. Très rares myélocytes neutrophiles. Pas d'hématies nucléées. Pas d'anisocytose, peu de polychromatophilie. *Microcythémie* : 5µ85 en moyenne.

Hématies granuleuses 5 p. 100 en moyenne, une fois 10 p. 100. Beaucoup ne possédaient que de très rares granulations.

Pas d'autoagglutination des hématies.

Résistance globulaire fortement diminuée sort avec le sang total (début à 0,62, 0,60, 0,70 p. 100 NaCl suivant les cas) ou avec les hématies déplasmatisées (0,72, 0,66, 0,74 suivant les cas).

Pas de fragilité spéciale en face d'autres sérums.

Le *sérum* de la malade n'hémolysait ni ses propres globules ni ceux d'autres sujets.

Malgré l'amélioration générale et la diminution de l'anémie (4,735,006 glob. rouges au lieu de 3,270,000), la fragilité globulaire a persisté toujours aussi intense.

En somme, *ictère hémolytique* congénital, avec atténuation du tableau clinique, et assez bon état général. A noter que dans les urines on n'a trouvé ni pigments biliaires ni urobiline.

OBSERVATION XXVIII bis (Gandy et Brulé)

(C'est le cas déjà publié avec Le Gendre.)

La malade avait un état général satisfaisant. Vers le 7 mars 1909, elle présenta les signes de début d'une fièvre typhoïde; l'ictère s'accrut un peu; l'anémie augmenta brusquement : 1,455,000 globules rouges; hémoglobine 50 p. 100. 6,000 globules blancs; signes de réaction myéloïde; polychromatophilie et anisocytose

intenses. 4 p. 100 d'hématies granuleuses. Pas d'autoagglutination II₁ = 0,80, II forte 0,66. Mort le 3 avril dans le coma au dix-neuvième jour de la dothiéntérie (culture du sang positive au point de vue Eberth).

Autopsie 5 avril. — A la partie terminale de l'iléon, quatre ou cinq ulcérations elliptiques présentant tous les caractères des ulcérations typiques.

Les *voies biliaires* ne présentent aucune lésion. Rien d'anormal dans le vésicule; pas de bacilles d'Eberth dans la bile.

Foie : 1,900. — Absence complète de cirrhose; pas de trace d'angiocholite au niveau des canaux biliaires intrahépatiques. Cellules hépatiques normales, mais travées dissociées séparées par de volumineux capillaires gorgés de globules rouges. Donc, surtout congestion hépatique. Pigment ocre en grains fins dans les cellules, surtout dans la zone centrolobulaire, mais ne présentant pas les réactions du fer.

Rate : 750 grammes, volumineuse et friable. Congestion intense. Pulpe bourrée d'hématies et de mononucléaires; figures de macrophagie peu nombreuses; exceptionnellement petits, foyers de reviviscence myéloïde avec hématies nucléées et myélocytes neutrophiles. Sinus dilatés, mais peu volumineux par rapport à la pulpe congestionnée; macrophages en assez grand nombre. Corpuscules de Malpighi moins serrés que normalement, mais plus volumineux; les tuniques artérielles étaient généralement infiltrées de tissu embryonnaire et les cellules endothéliales s'y montraient en prolifération. Travées fibreuses rares dans le tissu congestionné. Aucun pigment avec les colorations habituelles; la recherche du fer par la méthode du bleu de Prusse ne montrait que de très petits amas pigmentaires disposés irrégulièrement et qui n'étaient pas sensiblement plus abondants que dans une rate normale.

Moelle osseuse en pleine reviviscence, rouge vif dans toute la cavité médullaire du fémur; presque pas de vésicules graisseuses; trame médullaire bourrée d'hématies nucléées revêtant surtout le type normoblastique, de myélocytes neutrophiles, de nombreuses cellules mononucléées indifférenciées; mégacaryocytes en grand nombre, éosinophiles exceptionnels.

Reins : gauche 180 grammes, droit 165, blancs; décortication aisée. L'épithélium des tubuli, presque complètement abrasé, était frappé de nécrose de coagulation. Pas de pigment ferrique dans les cellules.

Pas de lésion particulière des autres organes.

De cette observation méritent d'être retenues surtout les constatations anatomiques. Par un point elles diffèrent de celles que d'autres auteurs ont déjà faites. Ici, fait notable, il y avait peu de surcharge pigmentaire, ni la rate ni le rein ne contenaient de pigment ferrique.

OBSERVATION XXIX (Le Gendre et Brulé)

Femme de 44 ans, entrée 18 février 1908 pour ictère et anémie.

Pas d'antécédents familiaux biliaires ou ictériques. Pas de syphilis héréditaire ou acquise.

Trois ans auparavant, T. à 39° et troubles gastro-intestinaux violents : diarrhée, vomissements. Apparition rapide d'un ictère très foncé, avec urines rouges, sans prurit; douleurs dans la région hépatique, irradiées à l'épaule. Persistance, avec variations, de l'ictère pendant onze mois; lors des aggravations, fièvre et vomissements.

A la campagne, atténuation très nette, mais la malade restait très anémique, pâle, essoufflée, non réglée.

Brusquement, au début de 1907, vomissements et retour de l'ictère. Amélioration.

Nouvelle crise, le 18 février 1908. Ictère accusé. Troubles digestifs. Anémie.

En mai 1908, surtout anémique : muqueuses décolorées, souffles anémiques, essoufflement, œdèmes fugaces. Aménorrhée. Superposition d'un subictère des téguments et des conjonctives, coloration jaune foncé du sérum avec réaction de Gmelin. Pas de

pigments biliaires dans les urines. Urobilinurie inconstante. Les matières ne sont pas décolorées. Ni prurit, ni bradycardie, ni xanthélasma. Pas de douleurs vésiculaires, rappelant la colique hépatique, comme lors de la première crise, mais troubles digestifs encore persistants. Foie gros, dépassant les fausses côtes de deux travers de doigt, indolore. Rate donne une matité de trois travers de doigt.

EXAMENS DE SANG.

1,125,000 globules rouges. 4,500 globules blancs. Le pourcentage montre une réaction myéloïde nette. Polychromatophilie, poïkilocytose très accentuée, avec nombreuses formes en biscuit, en raquette. Diamètre globulaire moyen augmenté (8μ . 4).

Hématies granuleuses peu abondantes : 1 et 3 %.

Autoagglutination extrêmement nette.

Résistance globulaire faiblement diminuée (début de l'hémolyse à 0,50 NaCl % avec le sang total ; à 0,56 avec les hématies déplasmatisées).

Pas de fragilité spéciale en face de sérums étrangers.

Le sérum de la malade ne présentait aucune propriété hémolytique.

Ici l'anémie a été au premier plan, à telle enseigne qu'avant tout examen de sang, il était légitime de songer à l'anémie pernicieuse. La recherche des hématies granuleuses, en raison de leur petit nombre, ne pouvait mettre sur la voie du diagnostic, que vint établir la notion de la fragilité globulaire.

OBSERVATION XXX (Möller)

Malade de 26 ans. Pas d'ictère dans sa famille. Personnellement, rougeole dans l'enfance. Jaunisse à 6 ou 7 ans. Pâle au moment de la puberté. Cette pâleur fut remplacée peu à peu par une teinte jaunâtre de la peau et des muqueuses, assez marquée vers l'âge de 15 ans. Bonne santé cependant.

En 1904, affection qui simula la fièvre typhoïde (accès fébrile avec ictère). En janvier dernier (1908), à la suite d'un froid vif, la coloration de la peau s'accrut, en même temps que survenaient des douleurs sous les côtes; les selles, gris brun, devinrent verdâtres, et les urines foncées.

Actuellement : coloration jaune de la peau et des muqueuses. Pouls, 76. Rate grosse, descendant à deux travers de doigts au-dessous de la ligne ombilicale; 20 centimètres de hauteur sur 9 de large; ferme. Le foie n'est pas gros. Urobilinurie. Pas de bilirubine. Selles brunes, vertes, renfermant beaucoup d'urobiline, des traces de bilirubine. Hémoglobine: 70 % (Tallqvist). Globules rouges : 2,600,000. Globules blancs : 4,600. Après coloration au Giemsa : anisocytose; poikilocytose légère. Pas de globules rouges à noyau. Polynucléaires, 64. Globules mononucléaires, 6 %. Lympho, 15 %. F. de transition, 6. Myélocytes, 9 %. — Réaction de Wassermann, négative.

Le nombre des globules rouges a varié de 2,300,000 à 3,100,000, il augmentait dans les dernières semaines. Peu de modifications de l'hémoglobine et des globules blancs. Anisocytose nette. Poikilocytose peu marquée. Pas de polychromatophilie. Pas de globules rouges à noyau. Pas d'éosinophilie. Pas de mastzellen.

La résistance globulaire a été recherchée par la méthode de Limbeck. On prépare des solutions de chlorure de sodium augmentant de 0,03 à partir de 0,45. On fait tomber une goutte de sang dans un centimètre cube de la solution. On agite. Au bout de six heures, on regarde s'il y a hémolyse. Dans ce cas, il y avait hémolyse nette à 0,60, et légère à 0,63. Comme contrôle, le sang d'un autre ictérique, cirrhotique, ne commençait à hémolyser qu'à 0,48.

La méthode de Gilbert a donné 0,0087 % de pigments biliaires dans le sérum. Pas d'urobiline dans le sérum. Dans les fèces et l'urine, grande quantité d'urobiline; bilirubine à l'état de traces : par la méthode d'Hope, Seyler et F. Muller, 123 milligrammes dans les urines et 280 dans les fèces; normalement, 200 milligrammes.

OBSERVATION XXXI (Strauss, complétée par Möller)

Homme de 27 ans, en juin 1906. Pas d'ictère dans la famille. A 4 ans, méningite. Depuis, toujours ictère persistant mais d'intensité variable. Selles brunes. Depuis six ans, douleurs en crampe vers le foie. Pas d'alcoolisme. Pas de syphilis. Pas de malaria.

Coloration canari du tégument. Sclérotiques jaunes. Pouls régulier comme fréquence et amplitude. Légère tuméfaction du foie. Grosse rate, dure, lisse, indolore. Urobilinurie. Pas de pigments biliaires. Pas d'albumine. Pas de sucre. Selles sombres. Sérum jaune. Hémoglobine, 90 %. Globules rouges : 3,600,000. Blancs : 4,600. Anisocytose. Pas de poikilocytose. Pas de globules rouges à noyau. 4 % de myélocytes, 2 % d'éosinophiles. Réaction de Wassermann, négative. Début de l'hémolyse à 0,54 %. Dans le sérum, pas d'urobiline. Bilirubine : 0 gr. 00108 %.

OBSERVATION XXXII (Starkiewicz)

J. S., 45 ans, entre à l'hôpital en janvier 1907 pour des douleurs paroxysmales au creux épigastrique.

Depuis la naissance, peau et conjonctives jaunes. Variation de cette légère jaunisse. Accentuation de l'ictère pendant une période récente d'anémie. Pas de décoloration des selles.

Pas de bradycardie.

Couleur de la peau et des conjonctives faiblement jaunâtre. Foie un peu gros mais indolore. La rate dépasse de trois travers de doigt le rebord costal. Urines colorées, sans albumine, ni sucre; réaction de Gmelin négative; au spectroscope, bande d'absorption caractéristique de l'urobiline; celle-ci est révélée aussi avec le chlorure de zinc ammoniacal.

Un nouvel accès douloureux, fin janvier, augmente l'ictère et s'accompagne de douleurs épigastriques et dans la région vésiculaire.

L'examen des urines a montré le chiffre bas des compositions azotées des urines, mais ceci s'explique par le poids très petit du malade, et la diarrhée dont il souffrait. L'expérience avec la lévulose n'a pas décelé d'insuffisance fonctionnelle du foie.

Globules rouges : 3,473,000. Globules blancs : 9,620; dans le pourcentage, à noter l'élévation du nombre des éosinophiles et 0,5 p. 100 de myélocytes neutrophiles. Polychromatophilie et microcytose. Pas d'hématies nucléées. Avec le procédé de Ham-bürger, début de l'hémolyse dans une solution à 0,70 p. 100 NaCl; forte à 0,64, totale à 0,46. Par la méthode cryoscopique, haute isotonicité du sérum sanguin. Le point de congélation du sang défibriné était très élevé (0,87 au lieu de — 0,56). α normale = 1,77.

Quelques mois plus tard meilleur état général. Jaunisse plus faible. Urobilinurie. Point de congélation du sang à — 0,63. Augmentation remarquable du sel dans le sang, 0,64 p. 100.

Starkiewicz insiste sur la haute isotonicité du sérum sanguin et il voit là un rôle de défense de l'organisme tendant à protéger ses globules rouges fragiles contre leur destruction.

OBSERVATION XXXIII (Renaux et Verhoogen)

Homme de 38 ans, sans antécédent personnel, ni familial, ictérique depuis l'âge de neuf jours.

La teinte jaune des téguments plus accusée que d'ordinaire, lors de l'entrée du malade à l'hôpital, n'a jamais disparu complètement. Lassitude. Par moments douleurs au niveau de la rate qui, fortement augmentée de volume, atteint presque la ligne parasternale, à hauteur de l'ombilic. Pas de démangeaisons, pas de troubles digestifs; selles et urines fortement colorées. Pouls à 88. Pas de gros foie; la vésicule biliaire n'est pas perceptible. Pas de glycosurie. Dans l'urine, ni bilirubine, ni uroérythrine, ni urobiline. La poussée actuelle s'accompagne de douleurs rhumatoïdes dans les articulations des membres inférieurs surtout.

Examens hématologiques. — Hémoglobine 45 à 50 p. 100. 12,000 à 18,000 globules blancs; 35 p. 100 lymphocytes, 2 à 3 p. 100 éosinophiles, 1/2 à 1 p. 100 basophiles, 1 myélocyte basophile sur 500 à 600 leucocyte.

Coagulation rapide; 1 cc. de sang = 0,6 de sérum. Sérum jaune d'or avec fluorescence verte, ne présente pas la réaction de Vidal ni la réaction de Wassermann. Pas de propriétés hémolytiques spéciales de sérum. On n'a pas recherché la présence de la biribuline dans le sérum sanguin.

Globules rouges : 2,760,000; quelques jours plus tard 4,200,000, lorsque le malade revient à son état habituel. Anisocytose marquée avec poikilocytose légère. Nombreux globules nucléés, parfois même le noyau est en mitose. Grand nombre d'hématies polychromatophiles et d'hématies à granulations de deux ordres : 1^o grosses granulations comparables à celles du saturnisme et visibles par la coloration à l'hématoxyline éosine après fixation; 2^o fines granulations décrites par Chauffard et Fiessinger, que l'on retrouve soit par le réactif de Pappenheim, soit par la coloration vitale. La résistance des globules rouges déplasmatisés, recherchée vis-à-vis de solutions salines hypotoniques, montre l'hémolyse débutant à 5, 9 p. 1,000 et totale à 5 p. 1,000. Pas d'autoagglutination des hématies.

En somme, ictère hémolytique congénital répondant bien au type habituel.

OBSERVATION XXXIV (Claisse et Socquet)

Malade sans antécédent sérieux, atteint d'insuffisance nitrale traumatique; gangrène des membres inférieurs, puis un ictère généralisé. Réaction de Gmelin positive dans les urines. Pas d'urobilinurie.

Globules rouges : 2,800,000. Diminution de la résistance globulaire; avec le sang total : Hi = 48; Ht = 42; avec le sang déplasmatisé : Hi = 52. Ht = 42.

A l'autopsie, à part la lésion cardiaque, il y avait un gros foie, une grosse rate, des reins congestionnés.

La cause de cet ictère hémolytique, développé au cours d'une crise asystolique, n'est pas très nette. S'agit-il d'un ictère par foie cardiaque, ou bien faut-il admettre un ictère infectieux dont la source serait la gangrène des membres inférieurs ?

OBSERVATION XXXV (Jacob et Lévy-Valensi)

Homme de 29 ans, atteint de paralysie saturnine des extenseurs.

Pas d'ictériques ni chez ses ascendants, ni chez ses collatéraux.

Depuis la naissance, teinte ictérique des conjonctives et des téguments. Accumulation de l'ictère par les fatigues, les écarts. Pas de prurit. Selles fortement colorées. Ni pigments biliaires, ni urobiline. Pas de glycosurie alimentaire.

Foie normal, indolore ; plus volumineux et un peu sensible au moment des poussées d'ictère. Rate énorme : 21 centimètres de long, indolore.

Sérum sanguin verdâtre, renfermant des pigments biliaires, pas d'urobiline. N'est pas hémolytique.

320,000 globules rouges. Anisocytose très marquée. Polychromatophilie légère. 18 à 19 % d'hématies granuleuses. Pas d'érythrocytes ponctués.

Résistance globulaire très diminuée. Début de l'hémolyse à 0,8, intense à 0,5, totale à 0,4 de NaCl ‰.

Pas de modification nette dans le nombre où le pourcentage des éléments blancs.

OBSERVATION XXXVI (Sacquépée)

Homme de 40 ans, présentant un phlegmon diffus streptococcique de la cuisse gauche, avec *septicémie streptococcique* (hémoculture positive).

En même temps qu'évolue le phlegmon apparaît l'ictère, d'abord discret, localisé à la région atteinte et aux conjonctives, puis généralisé et intense; les urines ne renfermaient pas de pigment biliaire normal, mais de l'urobiline; les selles n'ont jamais été décolorées, ni bilieuses. Rate légèrement augmentée de volume. Foie normal. Parallèlement, fièvre irrégulière, délire persistant, prostration, tachycardie, hématurie, oligurie. Tous ces phénomènes s'atténuèrent rapidement pour disparaître en une quinzaine de jours.

Vingt-quatre heures après le début des accidents, chiffre normal des globules rouges, granuleux ou non; fragilité globulaire déjà perceptible; leucocytose de même. Au troisième jour, l'anémie apparaît; la leucocytose, la fragilité globulaire s'accroissent davantage, alors que les hématies granuleuses ont à peine augmenté. Au cinquième jour, l'anémie est très prononcée, la leucocytose (31,000 globules blancs) et la fragilité globulaire (début de l'hémolyse à 0,56, intense à 0,46 NaCl ‰) sont à leur acmé, tandis que les hématies granuleuses sont peu abondantes (2,5 ‰). Plus tard, au huitième jour, anémie encore plus prononcée, fragilité globulaire stationnaire, mais la leucocytose diminue pendant que se multiplient les hématies granuleuses, 6 ‰. Plus tard encore, au seizième jour, le chiffre des globules rouges atteint son niveau le plus bas (1.350.000), en même temps que les hématies granuleuses sont à leur apogée, 12 ‰. Inversement, la leucocytose diminue de plus en plus, et les hématies se montrent moins fragiles. Enfin, au vingt-huitième et au trente-quatrième jour, l'anémie diminue progressivement avec la leucocytose, les hématies granuleuses à leur tour deviennent moins nombreuses, et la résistance redevient parfaitement normale.

L'intérêt de ce cas réside surtout dans l'étiologie. Une septicémie streptococcique peut engendrer un ictère grave, à formule sanguine hémolytique.

Sacquépée insiste sur l'accentuation de la fragilité globulaire parallèlement à l'appauvrissement des globules rouges, s'opposant à la poussée de plus en plus élevée des hématies granuleuses. Ce n'est pas là un fait constant. On ne peut non plus admettre comme habituelle la multiplication des hématies granuleuses pendant que la leucocytose diminue.

OBSERVATION XXXVII (Sacquépée)

Homme de 19 ans. A 11 ans, accès de fièvre non traités.

Depuis quelques jours, accès de fièvre tierce non traités. Grosse rate. Foie un peu gros. Apparition d'un ictère intense sans décoloration des matières. Urobilinurie. Pas de pigments biliaires. Disparition de l'ictère en huit jours.

Au début, hématozoaires.

Ni pigments biliaires, ni urobiline dans le sérum légèrement jaunâtre.

Globules rouges : 2,800,000. Hématies granuleuses : 6 p. 100. Début de l'hémolyse à 0,48 p. 100 NaCl; totale à 0,36, avec le sang total. Début à 0,60, hémolyse complète à 0,44, avec les hématies déplasmatisées. Pas de fragilité particulière des globules rouges vis-à-vis d'autres sérums. Pas d'action hémolysante du sérum du malade.

Globules blancs : 7,500. Équilibre à peu près normal. Pas de myélocyte. Pas d'hématies nucléées.

OBSERVATION XXXVIII (Sacquépée)

Homme de 22 ans, qui, antérieurement atteint de paludisme, vient, après quelques accès de paludisme, avec un ictère généralisé, une anémie marquée, un gros foie, une grosse rate. Pas de

décoloration des matières. Pas de pigments biliaires, mais urobiline dans les urines. Disparition de l'ictère par le traitement quinique.

Dans le sérum ne fut trouvé ni urobiline, ni pigments biliaires.

Globules rouges : 3,000,000. Hématies granuleuses : 7 p. 100. Fragilité globulaire, surtout nette avec le procédé des hématies déplasmatisées. Hémolyse : début à 0,58 de NaCl, nette à 0,42, totale à 0,36.

Rien d'anormal du côté des globules blancs.

Amélioration après traitement.

Dans les deux observations précédentes, il est rationnel de mettre l'ictère sur le compte du paludisme. Et l'on conçoit sans peine que l'hématozoaire, parasite destructeur de globules rouges au premier chef, puisse engendrer un ictère d'origine sanguine. On ne saurait d'ailleurs invoquer ici l'action de la quinine comme agent hémolytique, car au moment des examens de la résistance globulaire, ce médicament n'avait pas été prescrit. D'ailleurs en empêchant l'apparition de nouveaux accès la quinine fit rétrocéder l'ictère.

Jusqu'à la publication de Sacquépée, il ne semble pas que l'on ait recherché l'état de la résistance globulaire dans l'ictère d'origine paludéenne. Faut-il désormais admettre que tout ictère reconnaissant une semblable étiologie est hémolytique? Pareille conclusion semble logique à la suite des recherches confirmatives de Chauffard, mentionnées plus haut. Cependant M. Laforgue et moi avons étudié de près l'état du sang chez un jeune soldat corse atteint de paludisme avec ictère acholurique splénomégalique; l'hématozoaire fut aisément décelé; il existait 4 p. 100 d'hématies granuleuses mais la résistance globulaire, loin d'être normale ou

diminuée, se trouvait au contraire accrue, l'hémolyse initiale s'effectuant seulement dans une solution de NaCl à 0,40 p. 100.

OBSERVATION XXXIX (Darré)

Missionnaire ayant séjourné au Congo français, où il s'impaluda ; il fut infesté par les larves d'ankylostome en traversant au milieu d'une forêt une grande nappe d'eau stagnante.

Peu de temps après, il ressentit un prurit intense, étendu à toute la surface des deux membres inférieurs. Après le prurit, parut l'œdème des pieds et de la partie inférieure des jambes, qui n'a duré que trois à quatre jours.

Cinq jours après le début des accidents cutanés, il fut pris d'oppression accompagnée de toux, d'expectoration muqueuse et de fièvre, les phénomènes disparurent au bout de quinze jours.

Les accidents pulmonaires ont été d'abord suivis de troubles intestinaux (anorexie, douleurs du ventre, diarrhée profuse, entérorrhagies, selles noirâtres) puis d'une anémie intense.

Lorsque quelques mois plus tard le malade se présente à l'hôpital Pasteur, on constate chez lui, outre les symptômes habituels de l'ankylostomiase, un ictère léger qui paraissait lié à de la fragilité globulaire. Dans les urines urobiline, mais pas de pigments biliaires. Diminution notable de la résistance des globules rouges aux solutions salines hypotoniques et aux sérums humains normaux. Nombreuses hématies granuleuses.

C'est le premier cas d'ictère hémolytique par ankylostomiase. Néanmoins, il convient de faire quelques réserves. Le paludisme, dont le malade eut plusieurs atteintes, a pu contribuer pour sa part à déterminer la fragilité globulaire, mais il ne semble pas en tout cas l'avoir conditionnée à lui seul, puisque la réparation du sang a suivi à bref délai l'expulsion des ankylostomes par le thymol.

OBSERVATION XL (Bénech et Sabrazès)

Jeune homme, âgé de 17 ans en septembre 1908. Pas d'ictériques dans sa famille.

Allaité au sein par sa mère pendant quinze jours, puis par une nourrice; cette femme et ses deux enfants ont eu de tout temps un teint cholémique analogue au teint du malade. L'ictère survint pendant que l'enfant était en nourrice.

Dès sa plus tendre enfance, le malade fut sujet à des poussées d'ictère. Troubles gastro-intestinaux anciens : ballonnement, parfois vomissements, coliques et diarrhée. Chaque année surviennent des crises plus fréquentes et plus pénibles l'été. En avril 1908, poussée ictérique intense. Depuis avril 1908, environ tous les mois, surviennent pendant trois à quatre jours des signes d'embarras gastrique, l'ictère se fonce; une débâcle diarrhéique, faite de trois ou quatre selles noirâtres non sanguinolentes, marque la fin de la crise; l'ictère s'atténue et vers le huitième ou dixième jour le malade conserve seulement son teint cholémique normal.

Il n'y a ni prurit, ni xanthopsie, ni bradycardie. Les matières fécales sont plutôt hypercolorées; les urines acajou renferment de l'urobiline, mais ni sels, ni pigments biliaires. Pas de gros foie. Splénomégalie marquée; l'extrémité inférieure de la rate, d'ailleurs indolore, arrive à l'ombilic.

Hémoglobine, 78 p. 100. Globules rouges : 4,185,000. Valeur globulaire : 0,93. Globules blancs : 9,300, avec pourcentage à peu près normal. Réaction médullaire légère sans hématies nucléées, Anisocytose. Polychromatophilie marquée. Hématies granuleuses : 6 p. 100. Rétraction du caillot normale. Bilirubine dans le sérum, $H_1 = 0,60$ avec le sang total; 0,62 avec les hématies déplasmatisées. H totale = 0,36. Autoagglutination légère des hématies. Le sang total mis en pipette a commencé à s'hémolyser plus tôt qu'un sang normal.

Bien que l'ictère soit apparu dès la plus tendre en-

fance, il s'agit d'un ictère hémolytique acquis. De cela témoigne l'autoagglutination des hématies, symptôme qui jusqu'à présent ne s'est jamais trouvé en défaut.

L'intérêt de ce cas réside surtout dans l'étiologie. Il semble que l'on doive admettre que le lait de la nourrice a servi de véhicule à une substance toxique indéterminée qui est venue atteindre l'organisme du nourrisson et provoquer des modifications définitives du côté des organes sanguiformateurs.

OBSERVATION XLI (Massaglia et Tarabini)

Pas de maladies dans l'enfance. A 4 ans, les parents du malade ont noté une teinte jaunâtre de la peau et des sclérotiques, survenue sans cause appréciable, et qui a persisté depuis.

Enfant de 14 ans offrant un ictère léger, sans prurit, sans décoloration des fèces, ni cholurie; urobilinurie en quantité variable. Foie hypertrophié. Rate volumineuse, indolore, mesurant 15/11 1/2 centimètres.

Globules rouges : 3,700,000. — Globules blancs : 7,800. — Hémoglobine : 65 p. 100.

Hémolyse initiale à 0,52 NaCl p. 100, totale à 0,45.

Le sérum est hémolytique pour des globules étrangers et les propres globules du malade en vingt-quatre heures; la même épreuve avec un sérum normal n'est positive qu'en quarante-huit heures.

* Par la méthode de Césaris Demel, 7 à 8 p. 100 d'hématies granulees.

Par la méthode de Vassale, nombre identique d'hématies colorées au bleu azur; ce sont là des hématies jeunes.

L'intérêt de cette observation réside surtout dans ce fait qu'un ictère peut être hémolytique à la fois par la fragilité propre des globules rouges et par la présence

de substances hémolysantes dans le sérum; il y a d'ailleurs lieu de se demander si ces dernières ne possèdent pas le pouvoir de rendre les hématies plus sensibles en présence de solutions chlorurées hypotoniques, si bien qu'il ne saurait plus être question ici d'ictère hémolytique.

En tout cas, les auteurs sont dans l'erreur la plus absolue quand ils soutiennent que les auteurs français ne se sont pas préoccupés de l'existence possible, dans les cas d'ictères hémolytiques, d'une lysine dans le sang circulant. Les auteurs français n'en ont jamais trouvé, voilà tout.

Massaglia et Tarabini ont cherché les hématies granuleuses par un procédé dont je n'ai pas l'expérience, celui de Césaris Demel : on étend une goutte de solution alcoolique de brillant crésylblau sur une lamelle, on fait sécher, on superpose une goutte de sang, et l'on examine au microscope au bout d'une demi-heure. Sur les 7 à 8 p. 100 granuleux ainsi observés, 1 ou 2 p. 100 seulement avaient une structure filamenteuse, c'est-à-dire présentaient des filaments colorés en bleu, quelquefois entrecroisés de différentes façons; les autres offraient des granulations de couleur rouge violacé rassemblées par deux comme des diplocoques.

La méthode de Vassale consiste à étaler du sang sur une lame; on fixe aux vapeurs de formol, on colore avec une solution de bleu de méthylène dans l'acide arsénieux. On met ainsi en évidence des hématies colorées en bleu azur en nombre égal à celles que le premier procédé a montrées granuleuses. Ce sont les globules jeunes qui sont ainsi colorés en bleu azur.

OBSERVATION XLII (Campani et Ferrari)

Enfant de 10 ans, légèrement ictérique depuis l'âge de 5 ans et demi. Foie légèrement hypertrophié et douloureux à la pression. Rate dure, globuleuse, 18/10. Pas de bradycardie. Pas de cholurie. Urobilinurie légère. (Épreuve de la glycosurie alimentaire : faiblement positive. Épreuve de la glaucurie normale : fèces très colorés.)

Globules rouges : 4,200,000. — Globules blancs : 9,000. — Hémoglobine : 90 p. 100. — Coagulation normale.

$H_1 = 0,50$. $H_3 = 0,38$.

Un an plus tard amélioration légère de cet état : $H_1 = 0,48$.

L'autoagglutination n'a pas été recherchée.

OBSERVATION XLIII (Ritter v. Stejskal)

Jeune fille de 16 ans, sans antécédents héréditaires.

Apparition de l'ictère à 14 ans, coïncidant avec de la céphalée, des palpitations, des vertiges, de la gêne respiratoire. Disparition de la jaunisse qui reparait à l'âge de 16 ans. Alors pas de bradycardie. Foie normal. Rate volumineuse, indolore ; pas de pigments biliaires dans les urines, mais urobilinurie. $H_1 = 0,58$. $H_3 = 0,34$.

Surviennent ensuite des alternatives d'amélioration ou d'aggravation. Le taux des globules rouges tomba jusqu'à 864,000, coïncidant avec une abondante polychromatophilie et une réaction myéloïde.

Le sérum n'avait pas de pouvoir hémolytique spécial.

L'ictère et l'anémie ont pendant plusieurs mois procédé par poussées, s'accompagnant d'hypertrophie splénique. Lors de ces attaques, il se forme une anémie qui dure peu de temps. La teinte ictérique faible ainsi que la splénomégalie priment l'anémie. Et dans l'intervalle des poussées, c'est l'état d'une chlorotique avec augmentation de volume de la rate.

Il n'a jamais eu ni rétention biliaire, ni prurit, ni bradycardie.

OBSERVATION XLIV (Ritter v. Stejskal)

Malade de 21 ans qui, après avoir présenté une coloration jaune passagère des téguments, éprouve des douleurs vésiculaires et redevient jaune.

A l'entrée, ictère net sans prurit ni bradycardie. Foie légèrement gros. Splénomégalie très modérée. Urobilinurie et pigments biliaires dans les urines. Pas de décoloration des selles. Diminution du nombre des globules rouges. $H_1 = 0,56$. $H_3 = 0,34$. Pas de pouvoirs hémolytique du sérum.

Diminution consécutive, mais non disparition, de l'ictère et de la splénomégalie.

L'intérêt de ces deux cas réside dans les phénomènes de rétrocession et de retour répétés des accidents. Dans l'un, le diagnostic était des plus délicats avec l'anémie pernicieuse, mais il n'y avait pas de leucopenie.

Pour l'auteur, l'hémolyse se fait dans la rate.

OBSERVATIONS XLV à LVII (Castaigne)

Castaigne a réuni douze observations de malades chez lesquels il a constaté, pendant la vie, hémolyse et ictère, après la mort, infiltration pigmentaire simple. Il ne les a pas publiées en détail, aussi résumera-t-on ici son article.

Première catégorie : 2 observations d'empoisonnement par des substances chimiques indéterminées ; 3 cas d'anémie pernicieuse à forme ictérique. Chez ces cinq malades : sérum riche en pigments biliaires, coloration jaune sale de la peau, peu marquée ou nulle des muqueuses, pas de pigments biliaires normaux dans les urines. Fonctionnement de la cellule hépatique normal ou exagéré. Cellules hépatiques et épithélium des tubes contournés contenaient des pigments ocre.

Deuxième catégorie : 7 observations.

1. Homme de 34 ans, atteint d'ictère depuis l'adolescence, à la suite d'une fièvre typhoïde, n'avait ni décoloration des matières fécales, ni pigments biliaires normaux dans les urines, ni prurit, ni bradycardie. Grosse rate. Foie légèrement hypertrophié. Pas d'ascite. Crises douloureuses dans la région hépatique. Légère anémie. Diminution très nette de la résistance globulaire. La rate (450 grammes) était scléreuse. Le foie présentait en même temps les lésions typiques de cirrhose biliaire et celles de la sidérose pigmentaire.

2. Ictère infectieux à rechute. 3, 4, 5 : Pneumonie avec ictère et fragilité globulaire. Après la mort, sidérose pigmentaire et lésions d'angiocholite manifeste.

6, 7, 8. Cirrhoses de Laënnec avec ictère franc et fragilité globulaire manifeste. A l'autopsie, en dehors d'une sidérose pigmentaire très accusée, lésions de cirrhose veineuse et altération des voies biliaires.

Ces faits d'ictère avec sidérose pigmentaire sont une confirmation de la nature hémolytique de certains ictères, mais montrent aussi que la pathogénie est loin d'être simple dans tous les cas.

OBSERVATION LVIII (Micheli)

Malade de 56 ans, ictérique depuis l'âge de 19 ans. A pu travailler jusqu'à ces deux dernières années.

En 1873, Rovida avait constaté un ictère avec splénomégalie.

Le malade, vu tous les trois ou quatre ans, avait été considéré comme un cas anormal de splénomégalie.

Globules rouges au-dessous d'un million. Si bien que l'affection actuellement simule l'anémie pernicieuse à forme ictérique.

Beaucoup d'hématies granuleuses, mais peu d'érythrocytes à granulations basophiles.

Pas de pouvoir hémolytique du sérum.

Cette observation a été publiée par Micheli, le 2 juillet 1909, à l'Académie de médecine de Turin. Je n'ai pu m'en procurer le compte rendu. Les détails que je donne plus haut sont épars dans une revue générale de Micheli, parue le 11 septembre 1909, dans la *Rivista critica di clinica medica*. Le degré de la fragilité globulaire ne s'y trouve pas indiqué.

OBSERVATIONS LIX ET LX Gaucher et Giroux

Dans deux cas de syphilis secondaire est apparu un ictère sans décoloration des matières fécales; urobilinurie forte. Ni prurit, ni bradycardie. Anémie légère avec valeur globulaire normale. Anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie. Hématies granuleuses en forte proportion. Diminution marquée de la résistance globulaire.

Les auteurs insistent à ce propos sur les divers ictères que l'on peut rencontrer au cours de la syphilis secondaire. Ils font remarquer que parfois il s'agit d'un ictère catarrhal banal surajouté; parfois, au contraire, d'un ictère véritablement dû à la syphilis; ce dernier serait hémolytique.

Il est acquis, les faits précédents ne faisant aucun doute, que la syphilis peut constituer l'un des facteurs étiologiques de la fragilisation des hématies et de l'ictère qui en est la conséquence. Je rappellerai cependant que dans un cas d'ictère acholurique survenu en pleine syphilis secondaire, je n'ai pas trouvé d'hémolyse anormale. Il y a quelques jours à peine, mais le cas est trop complexe pour être versé aux débats, je constatai une résistance globulaire normale dans un

cas d'ictère survenu chez une syphilitique secondaire traitée dans le service du professeur Nicolas.

OBSERVATION LXI (Le Play)

A l'autopsie d'un sujet porteur d'une cirrhose alcoolique typique, Le Play a constaté la présence d'un foie gros, clouté, atteint de cirrhose annulaire multilobulaire. Les particularités de ce cas sont la présence, dans les derniers temps de la vie, d'hémorragies intestinales propres et d'un ictère, présentant les caractères sanguins des ictères hémolytiques.

N'ayant pu me procurer à temps le *Bulletin de la Société anatomique*, je tire cette observation d'un résumé paru dans la *Presse médicale* du 29 octobre 1909.

OBSERVATIONS LXII à LXIV (Feuillé)

Ces observations ne sont pas données en détail par l'auteur. Il en est fait mention dans le cours de ce travail.

ÉTIOLOGIE

Depuis bientôt deux ans, beaucoup de bruit se fait autour des ictères hémolytiques, et pourtant ils constituent encore à l'heure actuelle une exception. Dans la littérature médicale je n'ai trouvé que 57 cas incontestables. En ajoutant à ce chiffre mes sept observations personnelles, on n'arrive qu'au total de 64. Sans doute, à mesure que le syndrome sera mieux connu des médecins, il apparaîtra moins rare, mais d'ores et déjà il est permis d'affirmer qu'il s'agit là d'un type morbide très peu fréquent.

Les ictères hémolytiques s'observent à tout âge, aussi bien chez le vieillard que chez l'adulte ou l'adolescent.

Ils comportent deux grandes variétés, qui reconnaissent non seulement une symptomatologie un peu différente, mais une étiologie spéciale, basée sur leur date d'apparition :

1° *Ictères congénitaux*,

2° *Ictères acquis*.

Il convient de leur adjoindre un troisième groupe englobant certains *ictères des nouveau-nés*.

I. — Ictère congénital.

Si l'on s'en tient au sens rigoureux de cette appellation, n'est congénital que l'ictère constaté dès la nais-

sance. Mais des observations où une telle origine est indiscutable, moins de la moitié remplissent cette condition. Un seul de mes malades, sur trois, naquit avec une jaunisse visible pour ses parents. Il faut souvent, comme dans le cas princeps de Chauffard, l'œil exercé d'un médecin pour dépister dès le premier jour une légère coloration conjonctivale ou cutanée qui passerait aisément inaperçue dans la plupart des familles. Cette teinte subictérique fut reconnue à 9 jours chez le malade dont Renaux et Verhoogen rapportent l'histoire. L'ictère, s'accusant d'ordinaire à mesure que l'enfant avance en âge, arrive à devenir net pour l'entourage tantôt vers 3 ans, tantôt seulement à 9 ou même 18 ans. En d'autres circonstances, c'est à l'occasion d'une affection grave qu'il se décèle. C'est dans la convalescence d'une scarlatine qu'on reconnut au malade de l'observation I un « teint pas naturel », puis petit à petit l'ictère se précisa. Celui-ci a paru aussi s'installer comme suite d'une chute (obs. XVIII), ou encore d'un embarras gastrique fébrile (obs. XV).

En somme, un début apparemment tardif ne doit pas faire rejeter *a priori* la nature congénitale de la maladie, lorsque celle-ci se présente avec les caractères cliniques particuliers qui seront étudiés plus loin.

Pour préciser l'étiologie, les auteurs ont fouillé dans les antécédents héréditaires de leurs malades.

La cholélithiase a été relevée chez les ascendants, à titre tout à fait exceptionnel (obs. XV).

Par contre, toute question de calculose biliaire mise à part, l'ictère congénital se révèle assez fréquemment *héréditaire et familial*. Minkowski a publié l'observation

d'un homme de 42 ans, ictérique depuis la naissance, de qui l'oncle paternel, la mère, la tante maternelle, le frère et un neveu étaient jaunes ou le furent toute leur vie. Chauffard a mis en évidence la fragilité des hématies d'une jeune fille de 27 ans et de son père, tous deux ictériques congénitaux. Dans le même ordre d'idées, Von Krannhals, Benjamin et Sluka, Chauffard et Troisier ont fourni des exemples caractéristiques.

Il ne faudrait pas généraliser. Le Gendre et Brulé, Jacob et Lévy-Valensi, etc..., n'ont pu déceler dans leurs cas le caractère familial et héréditaire.

Parfois aussi l'ictère est bien familial, mais non hémolytique pour tous les membres de la famille. Mes observations en font foi. C'est là une notion étiologique du plus haut intérêt, sur laquelle j'insisterai dans le cours de ce travail. Elle permettra d'établir les rapports étiologiques étroits qui, à mon avis, unissent la cholémie familiale de Gilbert aux ictères hémolytiques congénitaux.

L'héredo-syphilis a été jugée, par certains auteurs, susceptible d'engendrer les principaux signes des ictères hémolytiques, dont elle serait peut-être le facteur primordial. Certes, plusieurs symptômes, la splénomégalie en particulier, ressortissent parfois à une telle origine, mais pour avancer en toute sécurité pareille conception, il conviendrait de montrer que les malades sont porteurs de certains stigmates, tels que dents d'Hutchinson par exemple. Il ne faut pas cependant dénier *a priori* toute influence à la syphilis : le père des trois malades (obs. I, II, III), que j'ai examinés dans la clinique du professeur Teissier, avait contracté la vé-

role, avant de devenir nettement jaune lui-même, et bien avant la naissance de ses enfants.

De ce court exposé ressort nettement que la cause réelle de l'ictère hémolytique congénital n'est pas encore connue. Peut-être n'est-elle pas univoque. En tout cas on ne peut faire que des hypothèses. Nous les envisageons au chapitre de la pathogénie.

II. — Ictère acquis.

Mes cas personnels, au nombre de quatre, intéressent tous le *sexe* féminin. Vidal et ses élèves avaient déjà insisté sur l'apparition plus fréquente des ictères hémolytiques acquis chez la femme. C'est là une simple coïncidence. Les observations de Chauffard, Claisse et Socquet, Darré, etc., se rapportent à des hommes.

L'affection peut survenir à tout *âge*. Un soldat, examiné par Sacquépée, avait 19 ans. La malade d'Oettinger avait dépassé la soixantaine; il est vrai que sa jaunisse datait de vingt ans déjà.

On chercherait en vain chez les ascendants un antécédent digne d'être cité. Il ne faut pas compter retrouver des altérations hépatiques. Toute notion d'hérédosyphilis fait généralement défaut.

Si l'on en juge par la variabilité de l'étiologie, multiples seraient les facteurs de l'ictère hémolytique acquis. On peut les grouper sous plusieurs chefs.

Dans deux cas il s'agit d'*empoisonnements* (Castaigne); plus souvent il convient d'incriminer des *états infectieux* divers, tels que : pneumonie, ictère infectieux à rechute, fièvre typhoïde (Castaigne). La malade de

Le Gendre et Brulé vit survenir un ictère très foncé à la suite de troubles gastro-intestinaux violents : diarrhée abondante, vomissements fréquents, accompagnés d'élévation thermique à 39°. — Dans un cas de Sacquépée on trouve à l'origine de l'ictère un phlegmon diffus streptococcique de la cuisse, avec septicémie streptococcique (hémoculture positive). — Le même auteur, dans deux autres faits, signale le *paludisme* comme agent étiologique. Chauffard a confirmé cette manière de voir dans un article intitulé : « Le syndrome spléno-hépatique dans le paludisme aigu ». D'ailleurs, ce que l'on sait de l'hématozoaire, agent parasite destructeur des globules rouges au premier chef, rend bien compte qu'il puisse engendrer un ictère d'origine sanguine. — Cependant M. Lafforgue et moi, dans un ictère d'origine paludéenne, avons trouvé une résistance globulaire augmentée.

L'observation de Darré est des plus intéressantes : l'*ankylostomiase* est susceptible de déterminer une anémie prononcée avec fragilité globulaire et ictère hémolytique; que les parasites soient expulsés et la rénovation sanguine a lieu en même temps que disparaissent tous les troubles. — Il est assez malaisé de préciser la cause de l'ictère hémolytique survenu chez une malade de Claisse et Socquet. Sans doute convient-il d'incriminer la résorption de produits septiques et toxiques au niveau du foyer de gangrène des membres inférieurs.

Des plus curieuses est l'étiologie invoquée par Bénech et Sabrazès. Ils ont examiné un jeune homme de 17 ans atteint d'un ictère acholurique avec fragilité globulaire

marquée ; on ne peut relever aucun antécédent familial précis ; en particulier toute cholémie fait défaut chez les ascendants. L'ictère survint alors que l'enfant était en nourrice ; or la nourrice et ses deux enfants ont eu de tout temps un teint cholémique analogue au teint du malade. Il y a donc lieu de se demander si ce dernier n'a pas « sucé avec le lait quelque substance qui aurait imprimé aux organes sanguiformateurs un cachet de débilité, d'où la vulnérabilité globulaire, ou qui aurait créé des modifications humorales défavorables aux hématies, ou encore qui aurait exalté les fonctions hémolysantes de la rate ».

Les *états anémiques* paraissent fréquemment à l'origine des ictères hémolytiques acquis. Une femme dont Vidal et Abrami ont publié l'histoire eut, à la suite d'un abcès pararectal, une rectite qui laissa une grande faiblesse et au cours de laquelle apparut l'ictère. Une autre fois les mêmes auteurs ont vu survenir ce dernier lors d'un état anémique très prononcé, consécutif à des métrorrhagies très abondantes. Ce sont des hématuries répétées, entretenues par un cancer vésical, qui ont donné lieu à semblable complication dans un cas de Vidal et Joltrain. Une de mes malades, atteinte de cancer gastrique, fit un ictère grave avec hémorragies de tous côtés, source de la fragilité globulaire. Castaigne signale trois faits d'anémie pernicieuse à forme ictérique avec diminution de la résistance des hématies.

Dans les *cirrhoses du foie* — les biliaires mises à part — l'ictère, même léger, n'est pas de règle, et lorsqu'il survient, il n'est généralement pas la conséquence de phénomènes hémolytiques. Ceux-ci existaient toute-

fois dans trois cas de cirrhose de Laënnec mentionnés par Castaigne. Personnellement, j'ai suivi de très près l'évolution d'un ictère hémolytique chez une malade de 36 ans, alcoolique, et porteur d'une cirrhose à gros foie compliquée d'hémorragies spontanées, intramusculaires notamment, avec anémie considérable. Dans un autre cas, où la résistance globulaire était sans doute peu abaissée, il s'agissait aussi d'une cirrhose alcoolique à gros foie.

Une autre de mes observations, provenant du service du professeur Roque, a trait à une femme de 34 ans, *en état de grossesse avancée, albuminurique*, et qui eut des hémorragies de divers côtés.

Dans quelques cas, l'étiologie reste très obscure, et l'on ne retrouve à l'origine de l'ictère hémolytique qu'un violent accès de colère (Chauffard), — des crises abdominales douloureuses (Oettinger), — ou bien même aucune cause apparente (Widal).

Le rôle de la *syphilis* pour certains auteurs n'est pas assez invoqué et primerait tous les autres. Il ne ressort pourtant pas clairement des observations que j'ai dépouillées. Les seuls cas valables, à mon avis, appartiennent à Gaucher et Giroux : chez deux malades syphilitiques secondaires, ces auteurs ont constaté un ictère accompagné de diminution de la résistance globulaire, anémie légère, état granuleux des hématies, urobilinurie, etc...; ils vont jusqu'à soutenir que le véritable ictère syphilitique secondaire serait un ictère hémolytique; l'ictère biliaire observé à la période secondaire de la syphilis serait un ictère catarrhal banal. Cette dernière conclusion est peut-être un peu hasar-

dée. Dans le service du professeur Roque, j'ai examiné un malade de qui l'ictère était incontestablement sous la dépendance de la vérole; on trouvait présents les accidents secondaires, le chancre lui-même n'était pas encore complètement guéri. Or, la résistance globulaire, recherchée par le procédé des hématies déplasmatisées, se montra normale ou même légèrement augmentée puisque H_1 (hémolyse initiale) = 0,42 NaCl ‰. Forte à 0,36, l'hémolyse était totale à 0,28.

De l'exposé précédent ressort la complexité de l'étiologie des ictères hémolytiques. Mais jusqu'à plus ample informé, il sera prudent de n'admettre que sous réserves les divers facteurs incriminés. Je viens d'insister sur ce fait que si certains ictères syphilitiques sont dus à l'hyporésistance des hématies, d'autres au contraire ne relèvent pas d'une fragilité globulaire qui fait défaut. J'ajouterai de même que j'ai trouvé, au cours de diverses maladies compliquées d'ictères, états infectieux, gastro-intestinaux, endocardites infectieuses, pneumonies, etc., une résistance globulaire soit normale, soit légèrement accrue. Et ces constatations atténueront sans doute, dans une certaine mesure, les affirmations trop catégoriques de quelques auteurs.

III. — Ictère des nouveau-nés.

La distinction classique des ictères du nouveau-né en symptomatiques et idiopathiques reste toujours admise. C'est elle qu'adoptent sans hésitation Voron et Bué dans un rapport récent.

La première variété revêt le plus souvent les allures

de l'ictère hépatogène ou par rétention, les urines renferment habituellement des pigments biliaires. Je la laisserai de côté.

L'ictère simple ou idiopathique présente un tableau clinique tout différent. Survenant ordinairement sans cause appréciable, il affecte une évolution cyclique en trois périodes : période de préictère, avec teinte rouge du tégument ; période jaune ou d'ictère confirmé ; période de déclin. L'ictère paraît constituer à lui seul toute la maladie. Aucun trouble digestif ne l'accompagne. On ne décèle pas le moindre signe d'intoxication biliaire. Les selles sont colorées ; les pigments font défaut dans l'urine. L'état général reste bon et la maladie, essentiellement bénigne, ne constitue en somme qu'un incident.

La pathogénie de cet ictère a donné lieu à de nombreuses théories. Celles de P. Frank, Frerichs, Birch-Hirschfeld, Hewit, n'ont pas eu grand succès et la plupart des pédiatres et des accoucheurs, à la suite des travaux de Billard, Quincke, Bouchard, Porak, Hayem, se rallient à l'origine hématique de la maladie. Mais, jusqu'à ces dernières années, la démonstration manquait.

L'un des premiers, Leuret s'est attaché à l'étude de la résistance globulaire chez le nouveau-né. Ses recherches ont abouti à des résultats intéressants : la fragilité globulaire serait très manifeste à la période préictérique, ou de coloration rouge de la peau, et proportionnelle à l'intensité qu'acquerra l'ictère les jours suivants ; parfois même, la dissolution des hématies est telle que le sérum, s'il n'est pas à proprement parler laqué, donne, à l'examen spectroscopique, les bandes

d'absorption caractéristiques de l'hémoglobine. Ces constatations permirent à Leuret de soutenir l'origine sanguine, hémolytique, de l'ictère idiopathique du nouveau-né. Pour achever l'analogie avec l'ictère hémolytique de l'adulte, Leuret, en collaboration avec Sabrazès, compte trois fois plus d'hématies granuleuses chez les nouveau-nés ictériques que chez les autres.

Dans un mémoire très documenté, Cathala et Daunay arrivent aussi à la conception d'un ictère idiopathique d'origine hémolytique. Ils montrent que la résistance globulaire chez le nouveau-né sain est plus faible que chez l'adulte, moins élevée que ne l'avait trouvée Leuret. La résistance globulaire des enfants ictériques n'est pas très différente de celle des nouveau-nés non ictériques; il semble bien toutefois « que l'ictère survienne de préférence et avec une intensité plus grande chez les enfants qui ont une plus faible résistance à la naissance et qu'il y ait un rapport entre les deux phénomènes ». A l'encontre de Biffi et Galli, Cathala et Daunay insistent sur la présence, dans le sérum sanguin, de pigments biliaires beaucoup plus abondants que chez les non ictériques. L'autoagglutination des hématies fait défaut et ceci rapprocherait l'ictère simple du nouveau-né de l'ictère hémolytique congénital décrit par Chauffard.

La cause même de la fragilité globulaire ne ressort pas clairement. Leuret et Moussous, dans un article récent, invoquent le refroidissement du corps du nouveau-né. Mais les recherches de Widal, Abrami et Brulé contredisent une telle opinion : le froid ne provoque des phénomènes hémolytiques que par action plasmatique et nullement en amoindrissant la résistance des hématies.

Cathala et Daunay avancent plusieurs hypothèses. On peut imaginer qu'un certain degré d'asphyxie, lors du travail de l'accouchement, est à l'origine de la diminution de la résistance globulaire. Ou plutôt, disent-ils, l'enfant *in utero* n'a besoin que d'une faible résistance globulaire. La fragilité constatée à la naissance ne serait alors que le vestige de son adaptation à la vie intra-utérine; l'accroissement progressif, et relativement rapide de la résistance des hématies pendant les premiers jours, s'effectuerait en vue de l'adaptation du nouveau-né au nouveau milieu dans lequel il se trouve.

Je n'ai pas eu l'occasion de faire des recherches suivies sur les ictères idiopathiques du nouveau-né. Il m'est donc impossible d'opter pour telle ou telle pathogénie. D'ailleurs, au cours de ce travail, il ne sera plus question d'eux. Leur étude clinique, bien fixée, se trouve dans tous les traités d'obstétrique ou de pédiatrie. Je ne m'attarderai donc pas, dans les chapitres suivants de ma thèse, à des redites sans intérêt. J'ai esquissé leur pathogénie spéciale. Leur cause intime relève vraisemblablement de la même origine que celle des ictères hémolytiques de l'adulte, origine que je discuterai ultérieurement en me plaçant à un point de vue tout général.

SYMPTOMES ET FORMES CLINIQUES

Symptomatologie générale.

La lecture attentive des observations permet de saisir des différences très notables dans la symptomatologie et surtout l'évolution des deux grands types, congénital et acquis, des ictères hémolytiques. Ici, le tableau clinique ne varie guère d'un cas à l'autre et se laisse aisément schématiser ; suivant l'expression si heureuse de Chauffard, c'est à des ictériques plus qu'à des malades que l'on a affaire. Là, au contraire, il s'agit d'une véritable maladie, à pronostic souvent grave, très inconstante d'allure, et les faits n'apparaissent pas aussi nettement superposables, en raison peut-être de leur étiologie variée.

La description de deux formes cliniques spéciales s'impose donc. Elles ont cependant entre elles un grand nombre de points communs, et entrer d'emblée dans leur étude particulière exposerait à de multiples redites. Aussi est-il préférable d'envisager d'abord, dans une revue d'ensemble, les caractères essentiels, propres à tout ictère hémolytique, qu'il soit congénital ou acquis. Ultérieurement on fera ressortir ce qui distingue chacune de ces deux variétés.

Dans cet aperçu général je m'efforcerai d'établir comment l'ictère hémolytique s'éloigne du type clas-

sique de l'ictère par rétention, et comment l'examen clinique du malade conduit nécessairement, pour confirmer le diagnostic, aux recherches hématologiques. A ce dernier point de vue, c'est surtout la technique qui trouvera sa place dans ce chapitre.

1° Ictère et splénomégalie.

C'est l'ictère qui attire tout d'abord l'attention du médecin ; il doit être décrit en premier lieu.

Rien n'est plus *variable* que son *intensité*. Tantôt il donne à tout le revêtement cutané une teinte des plus foncées ; les conjonctives, les muqueuses buccale et vélopalatine sont fortement imprégnées de pigments biliaires. Tantôt au contraire, et le plus souvent, la coloration est jaune d'or. Parfois enfin, dans les cas atténués, c'est au citron pâle que l'on peut le mieux comparer la pigmentation de la peau.

Cet ictère ne reste généralement *pas fixe*. Il n'évolue pas non plus régulièrement soit vers un accroissement progressif, soit vers une diminution graduelle. Dans son intensité, il est courant de noter des fluctuations assez importantes, s'échelonnant suivant un laps de temps des plus variables, et survenant sans cause occasionnelle appréciable ou à la suite de troubles gastro-intestinaux, d'efforts répétés, d'émotion. Chez l'une de mes malades (obs. II) il est des périodes durant dix ou vingt jours en moyenne, parfois un mois, où la jaunisse est plus foncée. Pendant une période qui peut atteindre plusieurs mois elle est plus claire. De plus, dans la même journée existent aussi des alternatives d'accroissement et de diminution. L'ictère est souvent plus

foncé le matin que l'après-midi vers 4 ou 5 heures. Les dimanches, la malade va se promener dans la campagne et elle remarque que son teint devient plus clair. On pourrait multiplier les exemples. Dans un cas de Vidal et Abrami (obs. XIX), on relève également des oscillations irrégulières de l'ictère et des alternatives de recrudescence et d'atténuation qui, vu les signes qui les accompagnent, paraissent correspondre à des variations dans l'intensité de l'anémie.

Les matières fécales, dont l'examen au cours de tout ictère est si important, *ne sont jamais décolorées*. C'est là un signe de premier ordre. Leur coloration va du jaune plus ou moins clair au jaune brun ; en quelques circonstances on signale des selles de coloration brun vert ou même verte, porracée, en rapport avec la pléiochromie biliaire. Il en était ainsi dans l'observation I. L'analyse chimique montre nettement la présence de pigments biliaires et d'urobiline, ou mieux de stercobiline et de stercobilinogène.

Les *urines* offrent les caractères bien connus des urines dites hémaphériques. Elles sont généralement foncées, de teinte acajou ou bière brune. Parfois celles qui sont émises peu après le repas sont pâles, mais vers les 3 ou 4 heures de l'après-midi deviennent hautes en couleur (obs. III). L'analyse chimique ne révèle pas de troubles notables dans l'élimination de l'urée, des chlorures, des phosphates, etc. Les épreuves de la glycosurie alimentaire et de la glaucurie, lorsqu'elles ont été tentées (obs. I), ne révèlent pas de perturbation manifeste dans le fonctionnement de la glande hépatique. Mais le résultat le plus important de l'examen des uri-

nes est un résultat négatif : l'absence des pigments biliaires. J'insiste ici sur un point de technique particulier : c'est que la recherche de la biliverdine ne doit pas être pratiquée seulement par la réaction classique de Gmelin ; il importe, pour éviter toute cause d'erreur, de recourir au procédé beaucoup plus sensible de Grimberty. *L'ictère hémolytique est donc acholurique.* Quelques exceptions sont possibles, et notamment dans un cas de Vidal et Abrami (obs. XX), les urines renfermaient de la bilirubine. Il en était de même dans d'autres observations (obs. XXIII). *L'urobilinurie*, sans constituer à proprement parler une caractéristique essentielle du syndrome, est à peu près constante ; de quantité très variable suivant les faits, elle fait parfois défaut (obs. de Chauffard et Troisier, par exemple). Elle n'en constitue pas moins un signe de valeur, et sa recherche ne doit pas être négligée.

En présence de tout ictère, il convient de s'assurer de son retentissement sur l'organisme et d'établir s'il est ou non bien toléré, s'il détermine ou n'engendre pas des troubles morbides témoignant d'une intoxication par les sels biliaires. *Cette intoxication est absente.* Quel que soit le degré d'intensité de l'ictère, on ne constate ni xanthélasma, ni bradycardie. Le prurit manque habituellement ; il est noté cependant dans une observation d'Oettinger. L'état général est peu touché, et d'ordinaire l'amaigrissement est peu sensible. Il n'y a pas de fièvre.

L'appétit, sauf dans les cas où le tableau clinique simule l'anémie pernicieuse, ou bien relève de cirrhoses alcooliques, ne subit pas d'altérations manifestes. Toutefois, plusieurs de mes ictériques congénitaux, dont les

digestions sont bonnes, suivent un régime où prédominent le laitage, les viandes blanches et d'où sont exclues les sauces et les matières grasses, qui déterminent un dépôt prononcé et provoquent parfois des vomissements.

Des *crises abdominales douloureuses* accompagnent assez souvent l'évolution de l'ictère et précèdent son accentuation, mais elles surviennent à intervalles assez éloignés. Fait important, elles ne revêtent nullement l'allure de coliques hépatiques. Si elles prédominent en général dans l'hypocondre droit, la région splénique est souvent sensible. Et même très intenses, elles ne donnent pas d'irradiations à l'épaule. Elles procèdent de façon très irrégulière.

Telle est la description générale de l'ictère et des signes qui s'y rattachent. Je n'ai pas signalé à ce propos la fréquence à la pointe du cœur d'un souffle mésosystolique. Il relève en effet de l'anémie.

Voilà donc un type d'ictère acholurique d'aspect assez remarquable. L'examen viscéral complète un tableau clinique particulier.

De prime abord on recherche *l'état du foie*. Son hypertrophie, toujours légère, est notée dans certaines observations : elle est loin d'être constante. En tout cas la palpation de l'hypocondre droit ne réveille en général aucune sensation douloureuse. Ordinairement, l'organe conserve son volume normal. Il n'est pas très exact de dire avec Widal, Abrami et Brulé que, quelle que soit la durée de la maladie, jamais il n'évolue vers la sclérose : Castaigne, moi-même, avons observé des faits d'ictère hémolytique chez des cirrhotiques avérés.

La *splénomégalie* est, peut-on dire, *constante*. Parfois, seule la percussion décèle l'hypertrophie de la rate. Généralement, il est aisé d'accrocher avec le doigt son pôle inférieur. L'organe acquiert quelquefois des dimensions considérables ; il comble tout le flanc gauche et descend plus ou moins bas dans la fosse iliaque. De consistance assez ferme, il n'est pas douloureux à la pression, mais on voit survenir des souffrances spontanées, coïncidant avec une augmentation du volume splénique et une accentuation de l'ictère.

L'examen attentif du malade conduit donc en ce moment au diagnostic d'ictère splénomégalique acholurique ; l'état du sang peut seul permettre d'affirmer la nature hémolytique de l'affection.

2^e Anémie. — Examens du sang.

Sous le masque ictérique du malade, l'état anémique se dessine mal ; il va souvent de pair avec l'ictère et la splénomégalie. Un rien l'exagère, il se traduit par une pâleur des muqueuses et du tégument, de constatation parfois malaisée ; mais l'essoufflement, la fatigue facile, les palpitations, les vertiges, les bourdonnements d'oreille, l'apparition d'un souffle cardiaque anorganique, ne laissent aucun doute sur son existence. L'examen du sang vient le confirmer.

Dans ce paragraphe je mentionnerai seulement les résultats que fournit un examen du sang, tel qu'on le pratique d'ordinaire, portant sur les éléments normaux et anormaux. Dans le paragraphe suivant je grouperai les constatations nouvelles qui tendent à individualiser le type clinique ictère hémolytique : c'est-à-dire la fra-

gilité globulaire, les hématies granuleuses, l'état du sérum et ses propriétés agglutinantes, etc.

Le nombre des globules rouges, même dans les phases de tolérance la plus parfaite, subit une baisse assez sensible. S'il atteint parfois le chiffre de 3,500,000 ou 4,000,000 par millimètre cube, il tombe souvent à 2,500,000, 1,500,000 et descend aussi à 800,000. Dans le même cas, on voit habituellement survenir de nombreuses variations, mise à part l'influence de certains médicaments reconstituants, tels que le fer. Il n'est pas rare d'observer un accroissement ou une diminution rapide du nombre des hématies, en rapport généralement avec la régression partielle ou l'accentuation de l'ictère.

Le nombre des globules blancs dépasse souvent la normale, mais s'élève exceptionnellement au chiffre de 40,000 ou plus. Il n'a d'ailleurs par lui-même aucune signification précise. L'équilibre leucocytaire ne présente pas grandes modifications, si l'on excepte un certain degré d'éosinophilie et une légère réaction myéloïde.

Les examens du sang étalé sur lames, fixé et coloré, font saisir sur le vif la rénovation constante qui pare dans une certaine mesure aux dangers d'une destruction globulaire permanente. De cet effort des organes hématopoiétiques témoignent l'anisocytose, la polychromatophilie, la réaction myéloïde.

L'anisocytose est de constatation courante; souvent l'inégalité de volume des hématies est telle, que l'anémie modérée du malade est insuffisante à l'expliquer. Malgré ces variations dans les dimensions, maxima et minima, des globules rouges, la plupart de ceux-ci ont un dia-

mètre assez équivalent. Chauffard insistait déjà sur la microcythémie, mais c'est là une des caractéristiques de l'ictère congénital, nullement applicable aux ictères acquis.

La polychromatophilie constitue un bon signe, sur la valeur sémiologique duquel il conviendra d'insister. Plus loin seront établis ses rapports avec l'état granuleux des hématies. En tout cas, par la coloration avec l'éosine hématoxyline un certain nombre de globules rouges, jusqu'à 20 p. 100 et 40 p. 100 dans les cas les plus accusés, prennent une teinte violacée.

La présence dans le sang circulant *d'éléments méyloïdes* est mentionnée dans la plupart des observations. Souvent la réaction médullaire n'est qu'ébauchée. Sur 300 ou 400 éléments blancs, on ne rencontre qu'une hématie nucléée (normoblaste généralement, exceptionnellement mégakoblaste) et le myélocytes, habituellement neutrophiles, figurent dans le pourcentage des leucocytes pour 0,5 à 1 p. 100, plus rarement pour 2 à 3 p. 100. Ils sont la manifestation visible, et en quelque sorte pondérable, de l'activité hémato-poïétique de la moelle osseuse. Ils signifient que l'organisme lutte incessamment pour réparer les pertes qu'entraîne la destruction des hématies.

3° Fragilité globulaire. — Hématies granuleuses. Sérum.

a) La diminution de la résistance globulaire constitue le symptôme hématologique capital. C'est elle qui individualise le type de l'ictère hémolytique.

Il est pour la mettre en lumière plusieurs procédés. Seuls les meilleurs méritent d'être cités.

Tout récemment encore Starkiewicz a eu recours à la méthode d'Hambürger : on sait qu'elle consiste à déterminer la quantité de matière colorante mise en liberté par les globules rouges en présence de solutions salées de concentration différente.

La méthode de Vaquez et Ribierre, basée sur un principe analogue, mais différente dans le détail, est d'une application plus commode et donne sans conteste des résultats aussi précis.

Elle a été légèrement modifiée par Chaufflard pour l'étude des ictères hémolytiques. Extemporaneément, avec du chlorure de sodium fondu, anhydre, on fait une solution à 7 p. 100.

Dans une série de tubes numérotés (24 au minimum sont nécessaires), on verse successivement dans le tube 1, deux gouttes d'eau distillée; dans le tube 2, quatre gouttes; dans le tube 3, six gouttes, et ainsi de suite en augmentant de deux gouttes à chaque tube. Puis, dans le premier tube, 68 gouttes de la solution salée, 66 dans le second, et ainsi de suite en diminuant de deux gouttes à chaque tube. Cette manœuvre finie, chaque tube contient 70 gouttes à des titres différents régulièrement décroissants de chlorure de sodium : 0,68 % dans le premier, 0,66 % dans le second, etc., 0,64, 0,62 etc. Dans chacun de ces tubes ainsi préparés, on fait tomber une goutte de sang; on agite pour opérer un mélange intime; à chaque tube il faut avoir bien soin d'essuyer le doigt qui obture l'orifice, pour ne pas entraîner d'erreurs; on laisse reposer; au bout de dix minutes on centrifuge. L'hémolyse commence dans le premier tube où le liquide surmontant le culot globu-

laire n'est plus incolore et a pris une légère teinte jaune. Il est facile, d'après le nombre de gouttes de la solution chlorurée qu'il renferme, de savoir à quel taux elle a lieu. Chez un individu normal, c'est à 0,44 ou 42 $\%$. Lorsque, après centrifugation, la teinte du liquide reste nettement rose, il s'agit d'une hémolyse forte. L'hémolyse est maxima quand il n'y a plus de culot globulaire, ou plutôt lorsque l'agitation d'un tube ne fait pas naître dans le liquide d'un rouge cerise plus ou moins foncé des ondes soyeuses. Chez les sujets sains, elle a lieu vers 0,32 p. 100.

Au cours des ictères hémolytiques la résistance maxima est souvent analogue à la normale, mais l'hémolyse débutant plus tôt, la longueur de sa courbe se trouve allongée. Fréquemment, en effet, elle commence à 0,58, 0,66 p. 100. Elle est parfois tellement précoce qu'elle est nette dès le premier tube et qu'il faut, pour la mesurer exactement, changer le titre de la solution chlorurée et la porter à 0,9 de NaCl p. 100.

Je crois utile à ce sujet d'insister sur un point de détail. Si l'on emploie la solution à 9 p. 100, il est de toute nécessité que chaque tube renferme 90 gouttes et le titre exact de la solution qu'il contient se détermine ainsi aisément : il est par exemple de 7,4 si le tube renferme 74 gouttes de la solution à 9 p. 1,000 et 16 gouttes d'eau distillée. Que si on se contente pour faciliter la rapidité de l'opération de mettre en tout 70 gouttes dans chaque tube, les résultats obtenus sont entachés d'erreur et l'on peut faire commencer l'hémolyse dans des solutions plus concentrées, moins hypotoniques qu'elles ne sont en réalité. Je prends un exemple. Soit

un tube renfermant 70 gouttes dont 28 d'eau distillée et 42 de la solution de NaCl à 9 p. 1,000 ; dans la série des tubes décroissants de 2 en 2 gouttes, c'est le numéro 14 et par le calcul habituel aux solutions à 7 p. 1,000 on enlève au titre de la solution le dixième du nombre de gouttes d'eau distillée, c'est-à-dire dans le cas particulier 2,8, et l'on dit que dans ce tube 14 le titre de la solution est 6,2 p. 1,000. C'est absolument faux. Si en effet à 42 gouttes de NaCl à 9 p. 1,000 on ajoute 28 gouttes d'eau distillée, le titre en NaCl s'abaisse et n'est plus égal qu'aux $\frac{42}{70} = 0,6$ de 9 p. 1,000 soit 5,4. On voit l'écart par rapport au chiffre de 6,2 précédent. Si donc l'on utilise seulement 70 gouttes, un calcul rectificatif s'impose.

Nous venons d'envisager la résistance du sang total tel qu'il est recueilli dans la veine. Widal et Philibert ont imaginé de la rechercher en utilisant des globules rouges séparés de leur plasma. C'est le *procédé dit des hématies déplasmatisées*. Après ponction veineuse, le sang est recueilli dans un milieu oxalaté isotonique qui s'oppose à sa coagulation. La formule proposée par Widal et Philibert est la suivante :

Oxalate de potasse : 0 gr. 28.

Chlorure de sodium : 0 gr. ~~28.~~ *800*.

Eau distillée : 100 grammes.

Ordinairement, je me sers de deux tubes à centrifuger stérilisés, incomplètement remplis de cette solution ; dans chacun d'eux je fais couler environ 2 cc. du sang recueilli par la ponction de la veine. Ceci fait, on agite, puis on centrifuge. On procède ensuite à un double

lavage avec une solution de NaCl à 9 p. 1,000, lavage qui comporte le mélange, par agitation, du culot avec la solution, puis la centrifugation et la décantation.

Cette décantation, surtout après le dernier lavage, doit être aussi minutieuse que possible, sinon on s'expose à laisser une petite quantité de NaCl qui peut fausser les résultats. Telle qu'elle est pratiquée habituellement, elle n'est pas à l'abri de cette dernière critique. J'emploie, pour mon compte, une poire aspiratrice qui me permet d'enlever tout le liquide, et même quelques gouttes de sang. Dès lors, le culot restant est entièrement débarrassé de la solution de lavage. Les gouttes de sang, formées exclusivement de globules, sont alors distribuées une à une dans chaque tube, comme s'il s'agissait du sang total et les manœuvres deviennent alors identiques.

Il ne saurait être question de contester cette méthode. Widal et Philibert, en effet, ont établi que chez des sujets sains, de même que chez des ictériques par rétention, les deux procédés — du sang total et des hématies déplasmatisées — utilisés simultanément, donnent des résultats semblables.

Par contre, chez les ictériques hémolytiques, la fragilité globulaire apparaît bien plus nettement par l'emploi des globules seuls et le début précoce de l'hémolyse contraint de recourir à des solutions de NaCl à 0,9 p. 100.

C'est grâce à cette méthode qu'ont été reconnus hémolytiques des ictères qui s'accompagnaient d'une résistance globulaire normale ou voisine de la normale si on recherchait cette dernière sur du sang total. Les ictères hémolytiques acquis en particulier ont été

découverts par l'emploi du procédé des hématies déplasmatisées.

La diminution de la résistance globulaire peut être recherchée non seulement avec des solutions hypotoniques, mais aussi en *milieux isotoniques*.

C'est ainsi que les *sérums humains* de sujets normaux ou pathologiques hémolysent plus facilement les hématies des ictériques hémolytiques que les globules rouges témoins provenant d'autres malades. (Widal et Philibert.)

Certaines substances hémolytiques possèdent également une action dissolvante bien plus marquée sur les globules rouges des hémolytiques que sur ceux d'individus sains. Pour cette étude, on a eu surtout recours aux sérums expérimentaux antihumains, à l'extrait concentré de têtes de sangsues, au sérum d'anguille. (Chauffard et Fiessinger.)

b) HÉMATIES GRANULEUSES. — On connaît depuis longtemps l'existence des granulations au sein des hématies. Askanazy, Moritz, Jolly, Sabrazès, Bourret et Léger, etc., insistent sur leur affinité spéciale pour certains colorants, basiques en particulier; il est inexact toutefois de parler de granulations basophiles, puisque la pyronine, réactif acide, les colore; il est d'ailleurs indispensable d'opérer sur du sang étalé sur lames et fixé.

Les hématies granuleuses diffèrent totalement des précédentes, puisqu'on ne les révèle que sur du sang non fixé, d'ailleurs soumis aux mêmes colorants que pour la recherche des érythrocytes ponctués : mais la technique est particulière.

Chauffard et Fiessinger les ont découvertes dans l'ictère hémolytique congénital, en se servant du réactif de Pappenheim, mélange à parties égales de vert de méthyle et de pyronine en solutions aqueuses saturées. Une goutte de sang, étalée suivant les règles ordinaires, est séchée rapidement, mais on s'abstient d'une fixation quelconque; on colore avec une goutte de Pappenheim; l'examen se fera à l'aide de l'objectif à immersion. Dans ces conditions on distingue aisément les globules blancs; les globules rouges apparaissent circulaires, avec un contour net, une teinte générale grisâtre à peine visible : leur hémoglobine dissoute, ils ont perdu toute réfringence. Quant aux hématies granuleuses, elles montrent à leur intérieur des granulations fines colorées en rouge vif. Celles-ci, le plus souvent périphériques, s'observent parfois dans toute l'étendue de l'élément, sous forme d'un pointillé des plus nets. A noter que le diamètre moyen de ces hématies granuleuses est en général supérieur à celui des globules rouges normaux; il serait de 8μ 18 environ.

J'ai eu recours à plusieurs reprises à ce procédé; il a l'avantage d'être simple, rapide; malheureusement il ne permet pas de conserver les préparations.

La méthode de la coloration vitale, décrite par Widal, Abrami et Brulé, donne d'excellents résultats. On se sert ici de bleus basiques : bleu de méthylène basique, bleu de toluidine, et surtout bleu azur et bleu polychrome de Unna. La thionine, le violet de gentiane, la safranine sont moins recommandables.

Il est possible d'obtenir extemporanément la coloration des hématies granuleuses : une petite gouttelette de

sang est déposée sur une lame; on la recouvre immédiatement d'une lamelle, en bordure de laquelle on place une goutte de bleu de Unna dilué au quart dans une solution de chlorure de sodium à 9 p. 1,000; ou de bleu azur à 1 p. 100 dilué au dixième dans une solution de NaCl à 9 p. 1,000. On porte la préparation sous l'objectif à immersion d'un microscope, et l'on voit apparaître sur le protoplasma vert clair des hématies des granulations bleu foncé en plus ou moins grand nombre.

Le brillant crésylblau, le neutralroth en solution isotonique, n'ont pas satisfait Fiessinger et Abrami.

La coloration vitale peut être suivie de fixation en agissant un peu différemment. Dans un tube à centrifuger on met successivement 1 cc. de solution de NaCl à 10 p. 1,000, 1 cc. de solution d'oxalate de potasse à 20 p. 1,000, qui s'oppose à toute coagulation, puis 10 gouttes soit un demi-cent. cube de bleu polychrome de Unna et l'on mélange. On fait ensuite tomber deux à trois gouttes de sang; on agite trois ou quatre fois pour effectuer un mélange intime. Au bout de dix minutes environ on centrifuge quelques instants et l'on décante; il reste au fond du tube un culot que l'on émulsionne dans le liquide restant; une goutte est déposée sur une lame et étalée; on fixe à la chaleur sèche dans une étuve à 110°, 120° pendant une demi-heure; on monte au baume et l'on peut ainsi conserver indéfiniment les préparations.

C'est cette technique que j'ai suivie de préférence. Comment se reconnaissent les hématies granuleuses ainsi colorées?

La plupart apparaissent avec des dimensions bien supérieures à celles des hématies normales; leur diamètre l'emporte souvent de 2 à 3 μ . environ. Les granulations elles-mêmes n'affectent pas un type constant. Dans certains globules elles se présentent comme un semis assez irrégulier, parfois très clairsemées, bien que généralement réunies par groupes de deux ou trois; elles peuvent former une sorte de couronne voisine de la périphérie du globule. La disposition la plus courante est celle d'un filament qui parcourt l'hématie, se bifurque et offre de très nombreux renflements, irréguliers dans leur forme, inégaux dans leurs dimensions; l'aspect réticulaire est ainsi souvent reproduit. Il est assez fréquent d'observer un pelotonnement de ce réseau granuleux qui se porte soit sur la périphérie, soit au centre de l'élément et simule alors, grossièrement, un noyau. Cette description permet de comprendre que l'on aurait avantage à substituer au terme d'hématies granuleuses l'appellation beaucoup plus exacte d'hématies granulo-réticulo-filamenteuses, proposée par Sabrazès; ainsi serait écartée toute confusion possible avec les éléments que l'on désigne sous le nom d'hématies à granulations basophiles. Dans les hématies granuleuses, il ne s'agit donc nullement de granulations isolées; elles semblent, au contraire, étroitement unies les unes aux autres, et sans vouloir ici préjuger en rien de leur origine, il est bon de rappeler, pour bien caractériser leur morphologie, que certains auteurs les ont considérées comme représentant la linine du noyau d'un globule rouge à noyau en voie de karyolyse. Ce réticulum granulo-filamenteux est

très adhérent au stroma de l'hématie; vient-on en effet à laver à l'eau une préparation séchée, mais non fixée à la chaleur, les hématies ordinaires perdent leur coloration bleu plus ou moins pâle, tandis que les hématies granuleuses restent ponctuées de bleu; la même épreuve peut se faire de la façon suivante: on étale du sang sur lames, on le sèche mais ne le fixe pas à la chaleur; on colore par une solution aqueuse d'un bleu basique; les globules rouges restent incolores, les granulations des hématies granuleuses apparaissent nettement. Dans certains cas on note que le réticulum en question se retrouve hors de l'hématie, entre des globules rouges. Quant au fond de l'hématie, sur lequel fait tache le réseau granulo-filamenteux, il est parfois plus fortement teinté que celui des globules rouges normaux, mais contrairement à l'opinion de la plupart des auteurs, il m'a presque toujours semblé que cette intensité de coloration était l'exception.

Widal, Abrami et Brulé ont insisté sur la fréquence à peu près égale des hématies polychromatophiles et des hématies granuleuses; le fait est exact; mais s'il est vrai que souvent la polychromatophilie appartient plus spécialement aux hématies granuleuses, ce n'est pas là une règle absolue; bien des hématies polychromatophiles ne possèdent aucune granulation; bien des hématies granuleuses essaient ou enchevêtrent le réticulum filamenteux de leurs granulations au sein d'un protoplasma, dont la teinte reste vert clair, parfois à peine visible.

Dans deux cas d'ictère acholurique non hémolytique, les hématies polychromatophiles étaient plus fréquentes

que les hématies granuleuses, et la plupart des premières ne présentaient pas l'état granuleux, et inversement.

L'abondance de ces hématies granuleuses est des plus variables. A un examen superficiel elles paraissent toujours très nombreuses, et souvent on avancerait qu'elles atteignent la proportion de 30 p. 100, alors qu'une numération minutieuse, pratiquée à l'aide d'un oculaire spécial (oculaire d'Ehrlich), donne simplement le chiffre de 12 à 13 p. 100. Il faut donc savoir se garder d'exagérations inconscientes et n'avancer un chiffre que s'il a été minutieusement établi. Personnellement j'ai toujours agi de la sorte; jamais je n'ai observé plus de 20 p. 100 d'hématies granuleuses; certains auteurs en auraient compté jusqu'à 65 p. 100.

Leur fréquence est-elle en rapport étroit avec le degré d'anémie du sujet? Vraisemblablement non. Le malade de l'observation I avait 20 p. 100 d'hématies granuleuses, numérées à plusieurs reprises, et sans variations notables, malgré que le chiffre des globules rouges se soit élevé de 2,207,000 à 3,253,000. Avec 1,800,000 globules rouges on notait seulement 7,5 p. 100 d'hématies granuleuses dans l'observation IV. De 14,1 p. 100 le nombre des hématies granuleuses n'était passé qu'à 14,4 p. 100, alors que les globules rouges avaient diminué dans une forte proportion (obs. VI). Les poussées anémiques ne coïncident donc pas avec des variations dans le nombre des hématies granuleuses.

Il est également impossible d'établir une relation nette entre les hématies granuleuses et la résistance globulaire. Ce sont là symptômes que l'on observe souvent simultanément, sans que les variations de l'un retentissent sur l'autre.

Je reviendrai plus loin sur tous ces faits, quand il s'agira d'établir la valeur sémiologique et la pathogénie des hématies granuleuses.

c) CARACTÈRES, PROPRIÉTÉS DU SÉRUM. — En terminant cette esquisse générale de l'hématologie des ictères hémolytiques, il convient de signaler l'état du sérum. Il faut, pour les diverses recherches qu'il nécessite, retirer au moins 20 cc. de sang par ponction veineuse. La coagulation est normale. La rétraction du caillot s'effectue souvent dans les délais normaux ; elle est parfois un peu lente (obs. V). Habituellement, le sérum possède une coloration plus foncée qu'à la normale et se présente avec une teinte jaune d'or ou orangé, parfois verdâtre. La recherche des *pigments biliaires* par la réaction de Gmelin est positive ; pour les déceler, il est préférable de recourir au procédé plus satisfaisant de Grimbert. Leur dosage n'a été pratiqué que dans un cas par Møller, en utilisant la méthode de Gilbert : il y avait 0,0087 p. 100 de pigments biliaires dans le sérum. Dans quelques observations est notée l'absence de pigments biliaires (obs. II, XXVII, XXXVIII). Les sels biliaires font généralement défaut. D'une façon courante, le sérum ne renferme *pas d'urobiline* ; quelques exceptions peuvent être signalées. Deux de mes malades en effet, (obs. II et III), offraient une urobilinhémie légère, décelable à la lumière d'un bec à incandescence.

Les auteurs ne mentionnent pas d'hémoglobinhémie.

Dans mes trois premiers cas, le docteur Morel a eu l'obligeance de doser les *albumines coagulables du sérum* : elles s'élevaient au taux respectif de 72,1 ; 71,4 ; 73,8

p. 1,000, chiffre en somme assez voisin de la normale. Cette recherche a donc simplement un intérêt documentaire; elle ne peut nullement servir ni au diagnostic ni à l'élaboration d'une théorie pathogénique.

Starkiewicz, par la *méthode cryoscopique*, a noté l'élévation du point de congélation du sang défibriné (— 0,87 au lieu de — 0,56). Il insiste sur la haute isotonie du sérum sanguin, et il voit là un rôle de défense de l'organisme tendant à protéger ses globules rouges fragiles contre leur destruction. Je n'ai pas effectué pareilles recherches.

La fragilité des hématies, ainsi qu'il a été dit plus haut, est inhérente aux globules eux-mêmes. Il est toutefois capital de savoir si le sérum lui-même ne possède pas des hémolysines qui puissent pour leur part contribuer à la destruction des hématies. Conformément à la technique déjà suivie par d'autres auteurs, je me suis enquis de la possibilité de phénomènes d'autohémolyse et d'isohémolyse. Pour étudier la première, il suffit de mélanger intimement dans un tube stérilisé 30 gouttes de sérum avec une goutte des globules du malade. On met les tubes à l'étuve à 37°. Le résultat est négatif si en vingt-quatre heures il n'y a pas trace d'hémolyse. L'autohémolyse manque constamment au cours des ictères hémolytiques. Quant à l'isohémolyse, la technique pour la révéler est la même, sauf qu'aux 30 gouttes de sérum du malade on ajoute une goutte de globules étrangers. Elle est fréquemment aussi négative.

On sait que dans un sérum coexistent en général le pouvoir hémolytique et le pouvoir agglutinant. De l'absence d'hémolysines il ne faut pas conclure que le sérum

ne possède pas la propriété d'agglutiner les hématies, et l'étude des ictères hémolytiques suffirait à démontrer qu'hémolyse et agglutination sont sous la dépendance de deux substances différentes, si la démonstration n'en était déjà faite. Depuis les travaux d'Ascoli, Lo Monaco, Bordet, J. Camus et Pagniez, nul n'ignore que beaucoup de sérums humains sont capables d'agglutiner les globules humains provenant d'autres sujets. C'est là ce que l'on peut appeler l'isoagglutination des hématies. Son caractère souvent positif à l'état normal enlève toute valeur diagnostique à sa constatation courante dans les ictères hémolytiques. Je signalerai donc à ce propos seulement un fait : c'est que l'isoagglutination peut être positive avec une goutte de sang provenant d'un ictère hémolytique, aussi bien qu'avec du sang d'ictérique cirrhotique à résistance globulaire augmentée (obs. VI). Il y a plus et parfois le sérum d'un malade atteint d'ictère hémolytique peut agglutiner les propres globules de ce malade. Ce phénomène, connu sous le nom d'*autoagglutination des hématies*, est constaté de façon tout à fait exceptionnelle. Il appartient en propre à une variété d'ictère hémolytique l'ictère hémolytique acquis et de ce fait acquiert une valeur diagnostique de premier ordre. La recherche de l'isoagglutination ou de l'autoagglutination est des plus simples. Dans le fond d'un verre de montre stérilisé on compte 10 gouttes du sérum du malade. On ajoute une goutte soit de ses propres globules, soit de globules étrangers, préalablement lavés avec une solution de NaCl à 9 p. 1,000. On assure un mélange intime, et on laisse reposer. Au bout de dix à quinze minutes l'agglutination doit être

effectuée. L'émulsion globulaire en effet ne tarde pas à disparaître; les globules s'agglutinant viennent former au fond du verre une petite couche adhérente qui ne se mélange plus avec le sérum, complètement clair, malgré de petites secousses imprimées au verre de montre.

En somme, l'hématologie des ictères hémolytiques permet des constatations d'un ordre tout spécial. A côté de la diminution de résistance des globules rouges, elle met en lumière un état d'anémie constant, combattu à tout moment par une réparation sanguine, dont témoignent les hématies granuleuses, la polychromatophilie, l'anisocytose, la réaction médullaire. L'apparition de ces derniers symptômes est à n'en pas douter conditionnée par la destruction globulaire permanente. Et pourtant l'indice certain de cette destruction dans le sang, l'hémoglobinhémie, fait défaut. Dès lors se pose déjà la question du lieu de désagrégation des globules, hépatique ou splénique, et la pathogénie purement hémotogène de l'ictère hémolytique ne paraît plus reposer sur des bases solides.

Formes cliniques et Évolution.

La symptomatologie générale qui précède ne s'adresse qu'aux signes essentiels, communs aux diverses variétés d'ictères hémolytiques. Mais dans l'étiologie, comme dans l'évolution des différents cas, on note des divergences telles, que plusieurs types cliniques méritent d'être individualisés. Ils se rangent sous deux chefs principaux : 1^o ictères congénitaux; 2^o ictères acquis.

I. — Ictères congénitaux.

En parcourant les diverses observations d'ictère hémolytique congénital, on est frappé de leur ressemblance. Elles sont à peu près toutes superposables. On retrouve partout même étiologie, même traduction clinique, même pronostic. C'est à peine si dans l'expression symptomatique de l'affection on note, d'un malade à un autre, quelques variantes.

Au chapitre de l'étiologie j'ai déjà indiqué la fréquence avec laquelle la maladie est héréditaire et familiale, bien qu'il y ait à cette règle des exceptions. En tout cas, un ictère familial doit désormais évoquer l'idée de son caractère hémolytique possible.

L'ictère est reconnu plus ou moins tôt, parfois dès la naissance, parfois seulement vers la puberté. En tout cas il ne tarde pas à se foncer. S'il n'acquiert jamais la coloration verdâtre intense ou même bronzée des ictères par rétention, du moins il est assez accentué pour donner à la peau et aux conjonctives une teinte jaune d'or. Il subit parfois quelques variations, mais elles sont rarement très prononcées; il reste donc, en définitive, assez stable.

C'est surtout dans les formes congénitales que la tuméfaction splénique est très accusée. La rate descend souvent jusqu'à hauteur d'une ligne horizontale passant par l'ombilic. Quelquefois, plus hypertrophiée encore, elle comble tout le flanc gauche, atteint l'épine iliaque antérosupérieure, plonge même dans la fosse iliaque. Ses dimensions équivalent alors à celles que l'on relève dans la cirrhose biliaire hypersplénomégaly de Gilbert

et Lereboullet. La forme première de l'organe, qui se présente simplement amplifié, est néanmoins conservée. Une palpation attentive permet de sentir sur le bord antérieur des dépressions profondes, répondant aux incisures normales; elle ne détermine pas de douleur spéciale. Des examens successifs ne mettent pas en évidence des modifications notables dans le volume de l'organe. Cette splénomégalie n'est pas absolument constante et par suite ne paraîtrait pas indispensable au syndrome de l'ictère hémolytique congénital. Elle fait défaut dans l'un des trois cas d'ictères congénitaux héréditaires publiés par Benjaminet Sluka, mais dont la nature hémolytique n'est pas démontrée.

Le foie est habituellement normal et la région vésiculaire n'est le siège d'aucune douleur provoquée. D'ailleurs les épreuves de la glycosurie alimentaire et de la glaucurie (obs. I) attestent un fonctionnement normal de la cellule hépatique. C'est là un point à retenir et qui aura son utilité dans la discussion pathogénique.

La plupart des auteurs insistent sur la rareté et le peu d'intensité des crises abdominales à siège hépatique ou splénique, crises indépendantes de toute colique hépatique et dues selon toute vraisemblance à la formation de calculs non pas lithiasiques, mais pigmentaires, dans la vésicule. Cependant un malade de Chauffard (obs. IX) présentait, au moins deux à trois fois par an, des crises douloureuses dans la région vésiculaire, accompagnées parfois de vomissements bilieux, d'urines foncées, d'accentuation de l'ictère. Dans l'observation de Vaquez et Giroux (XXIV) sont signalées des douleurs fréquentes par crises dans les régions épigastrique et splénique,

douleurs survenant surtout à la suite de fatigues et coïncidant avec une anémie et une perte des forces plus accusées. Starkiewicz à son tour note des accès douloureux à topographie épigastrique et vésiculaire, accompagnés d'une augmentation de la jaunisse. L'un des malades que j'ai suivis (obs. I) accuse des crises douloureuses siégeant à l'épigastre et dans les deux hypocondres. Elles ne se prolongent guère au delà de quelques heures ou d'une journée, parfois ne persistent que dix minutes. Il s'agit de douleurs vives sous forme de piquées jointes à une impression de forte constriction à la base du thorax. L'intensité de ces phénomènes est en raison inverse de leur durée. Ces crises sont précédées parfois de vomissements aqueux, d'aigreurs et de pyrosis; elles s'accompagnent fréquemment de vomissements mucobiliaires; l'ictère se fonce et les selles surcolorées prennent une teinte verte, porracée. Au cours de l'une d'elles on vit le foie, contre son habitude, très douloureux, augmenter de volume et dépasser les fausses côtes de deux travers de doigt, pour revenir deux jours plus tard à la normale.

Malgré ces paroxysmes, plus fréquents qu'on ne le supposerait à lire les articles de Chauffard ou de Vidal, l'état des malades reste assez satisfaisant, et, si la coloration jaune des téguments masque l'anémie, cette dernière n'est pas très accusée. Sans doute on trouve mentionnés dans quelques observations (obs. II) un essoufflement facile au moindre effort, une tendance aux vertiges, aux bourdonnements d'oreille. Ce sont là faits isolés. Fait-on une numération globulaire, on compte le plus souvent 3,000,000, 3,500,000 hématies par mil-

limètre cube, ou même davantage. Les chiffres de 2,200,000 sont exceptionnels. C'est une limite inférieure qui n'est pas dépassée. Rarement des examens successifs indiquent de fortes oscillations dans le degré de l'anémie; celle-ci reste légère, évolue ou plutôt persiste sans ces poussées de déglobulisation si fréquentes au cours des ictères hémolytiques acquis. La réaction myéloïde est relativement faible: Elle devient parfois plus manifeste, lorsque fléchit le nombre des globules rouges. La *microcythémie* est fréquemment observée.

Dans l'ictère congénital hémolytique l'hyporésistance du sang total ne fait jamais défaut. Je ne sache pas qu'on ait eu besoin, comme pour les ictères acquis, de recourir au procédé des hématies déplasmatisées pour déceler la fragilité globulaire. Il n'en va pas moins que la technique préconisée par Widal et Philibert est d'une certaine utilité. Elle fait apparaître l'hémolyse initiale dans des solutions salines moins hypotoniques, et de ce fait la courbe de l'hémolyse s'allonge notablement.

Je n'insisterai pas sur les caractères des hématies granuleuses. Ils sont communs aux ictères congénitaux et acquis. Tout au plus peut-on dire que, dans le premier cas, elles se maintiennent à un taux plus constant.

L'absence d'autoagglutination des hématies est une constatation négative d'une certaine importance. Elle peut permettre de classer dans telle ou telle forme clinique un ictère hémolytique dont l'origine congénitale ne ressort pas clairement de l'interrogatoire du malade.

Ainsi individualisé cliniquement, l'ictère hémolytique congénital prête à une longue évolution, et le pronostic reste en somme favorable. Les poussées ané-

miques sont rares, et les crises abdominales douloureuses, malgré leur répétition et leur intensité en quelques cas, n'influent guère sur l'état général de l'individu; aucun symptôme biliotoxique ne surgit malgré l'accroissement de l'ictère, et les sujets exercent des professions pénibles sans trop faillir à leur tâche. Ils ont l'ennui d'être jaunes, de souffrir de temps en temps, mais leur organisme s'accommode à vivre, à fonctionner dans un état de méiopragie sanguine légère, en un équilibre instable. D'un mot on peut, avec Chauffard, exprimer cette physionomie clinique si spéciale en disant : *ce sont des ictériques, plus que des malades*. La mort est purement accidentelle : pneumonie (Minkowski); postopératoire après splénectomie (Vaquez et Giroux). L'ictère hémolytique congénital est par lui-même compatible avec une longue survie, puisque plusieurs membres de la famille dont Minkowski a rapporté l'histoire ont atteint 70, 80, 82 ans.

II. — Ictères acquis.

J'ai précédemment insisté sur la multiplicité des causes susceptibles de les engendrer. La même diversité se retrouve au point de vue clinique. Il est possible cependant d'indiquer quelques caractéristiques communes à tous les ictères hémolytiques acquis.

Si l'on excepte quelques cas, l'ictère est moins foncé que dans les formes congénitales. Il se borne parfois à une coloration jaune clair des conjonctives et du tégument, aussi dans le tableau clinique ne constitue-t-il pas le signe dominant. Sujet d'un jour à l'autre ou par périodes à d'importantes fluctuations, influencées par

des causes souvent minimes, il affecte une évolution et une durée assez capricieuses.

La splénomégalie est d'observation courante. Elle peut parvenir à un degré aussi élevé que dans l'ictère congénital. On notera plutôt des dimensions moindres.

Celles-ci sont d'ailleurs essentiellement variables, suivant que la rate congestionnée est examinée en période d'accalmie, ou lors d'une poussée anémique. La palpation révèle une sensibilité assez vive de l'organe.

Les crises douloureuses abdominales paraissent non seulement plus fréquentes, mais plus violentes que dans les cas congénitaux. A tel point même qu'une malade de Widal fut opérée pour des accidents mis sur le compte d'une angiocholite lithiasique. Ce diagnostic était inexact; la bile s'écoula normale par la fistule biliaire et la coloration ictérique des téguments ne rétrocéda nullement.

L'affaiblissement rapide, l'essoufflement au moindre effort, la pâleur du tégument et des muqueuses transparaissant nettement sous le masque subictérique, témoignent d'une anémie en général profonde, susceptible d'attirer de vives inquiétudes aux malades comme à leurs médecins; même dans les formes bénignes, on remarque l'intensité de l'anémie. La numération des globules rouges révèle la pauvreté du sang en hématies; à peine en compte-t-on 2,000,000, 1,500,000, 1,000,000; la valeur globulaire est tantôt subnormale, tantôt très abaissée.

Par opposition avec les ictères congénitaux. Widal et Abrami, Le Gendre et Brulé, insistent sur *l'augmentation du diamètre moyen des hématies* qui atteint $8\ \mu$, $8\ \mu\ 4$.

Les signes de rénovation sanguine sont à leur maximum, polychromatophilie, anisocytose, réaction myéloïde avec myélocytes et hématies nucléées, hématies granuleuses abondantes jusqu'à 45 p. 100.

La recherche de la résistance des hématies selon le procédé de Chauffard, c'est-à-dire avec du sang total et en partant d'une solution de NaCl à 7 p. 1,000, ne conduit pas, en général, à la notion de la fragilité globulaire : celle-ci ne paraît nettement qu'avec la technique ingénieuse de Widal et Philibert. Dans ces conditions, les *hématies déplasmatisées* commencent à laisser diffuser leur hémoglobine dans des solutions salines à peine hypotoniques, puisqu'il est parfois nécessaire de partir d'une solution non plus à 7 p. 1,000, mais à 9 p. 1,000, si l'on veut se rendre compte du début de l'hémolyse.

Widal, Abrami et Brulé signalent que la fragilité globulaire vis-à-vis de sérums humains, de sérums expérimentaux antihumains, d'extrait concentré de tête de sangsues, est beaucoup plus considérable chez les ictériques acquis que chez les congénitaux.

L'autoagglutination des hématies — agglutination des globules rouges d'un malade par son propre sérum — est un phénomène spécial aux ictères hémolytiques acquis. Ce fait, très bien mis en évidence par Widal et ses élèves, possède jusqu'à présent une valeur pathognomonique. J'ai pu vérifier que ce signe hématologique était absolument caractéristique, puisqu'il existait dans mes quatre observations d'ictères acquis, mais dans deux cas, il a fallu non pas dix, mais quinze minutes pour que l'agglutination fût complète.

En somme, la notion étiologique — si importante — mise de côté, de par l'hématologie comme de par l'examen clinique, il existe des différences assez tranchées entre les deux variétés acquise et congénitale : *l'ictère foncé, fixe, la splénomégalie volumineuse, l'anémie modérée, la tolérance parfaite de l'ictère congénital, s'opposent à l'ictère léger, la tuméfaction splénique moyenne, l'anémie profonde à brusque accentuation, le retentissement marqué sur l'organisme de l'ictère acquis.* Quelquefois, néanmoins, on observe, au point de vue purement symptomatique, *des cas intermédiaires.* Tel ictère congénital ne s'accompagne pas d'une splénomégalie considérable, et l'anémie revêt une intensité inaccoutumée. Tel ictère acquis, à splénomégalie volumineuse, sera assez bien supporté.

Dans la symptomatologie, comme dans l'évolution des ictères acquis, on note d'une observation à l'autre des dissemblances très nettes. Ici, tel symptôme prend le pas sur tous les autres et imprime à la maladie un cachet spécial. Là s'adjoignent au fonds commun des manifestations nouvelles commandant la marche, la durée, le pronostic de l'affection. On doit donc décrire plusieurs modalités à l'ictère hémolytique acquis.

1° *Formes aiguës.* — Quelques observations justifient la description de cette variété clinique. Si l'on excepte un cas de Sacquépée, que je classe dans un autre groupe, il s'agit de cas en général bénins, se terminant par la guérison en quelques jours. Souvent, d'ailleurs, l'ictère hémolytique ne constitue qu'un épiphénomène, une complication légère au cours d'une maladie nettement définie : paludisme, pneumonie, ankylostomiase, satur-

nisme — et disparaît lors de la guérison de cette maladie ou pendant la convalescence. L'ictère hémolytique des nouveau-nés rentre dans ce cadre.

2° *Formes subaiguës.* — La durée de l'ictère varie de quelques semaines à quelques mois. Il se présente exceptionnellement avec l'allure d'un *ictère catarrhal*. Ce dernier, comme j'ai pu m'en convaincre à maintes reprises, s'accompagne habituellement d'une résistance globulaire normale ou augmentée. Feuillié a cependant noté, dans deux cas d'ictère catarrhal au début, une fragilité globulaire très accentuée. Dans l'un d'eux, l'hémolyse initiale, recherchée suivant la technique de Widal et Philibert, était à 0,62. Le sang renfermait 8 à 10 p. 100 d'hématies granuleuses; à signaler que les matières fécales étaient complètement décolorées.

Le même auteur a observé, avec Marfan, une enfant de 4 ans, atteinte, à la suite d'un léger état fébrile, d'un ictère par rétention avec décoloration des matières fécales. Huit jours après l'apparition de la jaunisse, l'hyporésistance des hématies se traduisait par la diffusion de l'hémoglobine dès le mélange des hématies déplasmatisées avec une solution de NaCl à 0,76 p. 100. Quelques jours plus tard le début de l'hémolyse était normal.

Semblable diminution de la résistance globulaire fut reconnue par Widal, Abrami et Brulé chez une malade atteinte d'*ictère catarrhal prolongé, pléiochromique* il est vrai; les selles étaient polycholiques.

En d'autres circonstances, la maladie se manifeste sous le masque de *l'ictère infectieux à rechute* (Castaigne).

3° *Formes chroniques.* — Ce sont les cas les plus

nombreux; ils présentent la symptomatologie sur laquelle il a déjà été insisté longuement. A noter que parfois on observe des variétés hypersplénomégaliques. Il y a lieu, en outre, d'envisager deux autres formes cliniques du plus haut intérêt.

4° *Forme anémie pernicieuse.* — L'ictère hémolytique acquis peut simuler l'anémie pernicieuse.

Chauffard a bien insisté sur ce point; l'une de ses observations, de par les recherches hématologiques, se rapproche des anémies pernicieuses plastiques de moyenne gravité; la fragilité globulaire, les hématies granuleuses, la font entrer dans le cadre des ictères hémolytiques. Dans un cas de Le Gendre et Brulé, la décoloration des muqueuses, la pâleur, l'essoufflement facile, l'asthénie, les souffles anémiques, les œdèmes fugaces, l'abaissement du nombre des hématies à 1,125,000, la poikilocytose, conduisaient au diagnostic d'anémie pernicieuse à forme ictérique; le nombre restreint des hématies granuleuses (1 à 3 p. 100) ne permettait pas de l'éliminer. La notion de la fragilité globulaire vint le rectifier. Une observation de Widai et Abrami est encore plus typique. Il s'agit d'une femme de 42 ans, atteinte d'un ictère chronique acholurique, consécutivement à une rectite. A plusieurs reprises survinrent des poussées avec accentuation de l'ictère et augmentation du volume de la rate, pâleur extrême de la peau et des muqueuses, essoufflement au moindre effort, abattement profond, pouls petit, de tension basse (10), souffles cardiaques anorganiques, murmure des jugulaires. Les recherches hématologiques complétaient ce tableau de l'anémie pernicieuse

plastique en révélant la diminution du nombre des globules rouges, l'augmentation de la valeur globulaire (1,08), l'anisocytose, la polychromatophilie, une poikilocytose légère, enfin une réaction myéloïde exceptionnelle avec 15,5 p. 100 d'hématies nucléées et 2,5 p. 100 de myélocytes. Mais l'hémolyse initiale apparaissait dans une solution de NaCl à 0,58 p. 100. Voilà donc une variété clinique indiscutable, et qui prête à commentaires. Désormais, dans toute anémie pernicieuse s'impose la recherche de la résistance globulaire et peut-être pourra-t-on alors séparer les formes sans ictère, probablement aussi sans fragilité globulaire ni hématies granuleuses, des formes ictérigènes où l'hémolyse est décelable et qui relèvent d'un pronostic autrement grave.

5° *Ictère hémolytique à type ictère grave.* — J'estime enfin, avec mon maître, le professeur Roque, qu'une nouvelle forme clinique doit prendre place à côté des précédentes : *l'ictère hémolytique à type ictère grave*. Six observations au moins permettent de l'individualiser. Quatre me sont personnelles. Je crois donc utile d'insister sur ce point.

La première de mes observations (n° IV) concerne une femme de 62 ans, atteinte d'un cancer ulcéré prépylorique ; le foie, particulièrement dans son lobe gauche, renfermait des noyaux de généralisation ; il existait un ictère prononcé.

Cette association symptomatique est un fait banal, bien connu, dans l'évolution du néoplasme gastrique. Un seul point prête à discussion dans le cas particulier : c'est la nature de l'ictère.

Il est difficile d'expliquer son mécanisme de production.

Quand la malade entra à l'hôpital, on ne songea nullement à la possibilité d'un ictère hémolytique, et le diagnostic fut posé d'ictère par rétention, consécutif à une compression du cholédoque ou de l'hépatique par des ganglions cancéreux. L'autopsie a établi l'inexactitude de cette hypothèse. Malgré son siège postérieur et les ganglions qui l'entouraient, la tumeur de l'estomac ne déterminait pas l'oblitération complète du cholédoque, et le cathétérisme montrait la perméabilité de ce canal. L'examen minutieux du cancer hépatique n'a pas révélé non plus de cause de compression ganglionnaire ou autre, notamment au niveau du hile. D'autre part, l'ictère était trop foncé pour faire entrer en ligne de compte l'envahissement du parenchyme hépatique par les noyaux secondaires. Sur les coupes microscopiques, il n'y avait pas d'angiocholite appréciable.

Cliniquement, l'ictère datait d'un an. Il avait eu une apparition brusque, liée, semblait-il, à une émotion vive. Il ne s'accompagnait pas de décoloration des matières fécales. Malgré son intensité, l'urine renfermait peu de pigments. On ne notait, à part un léger prurit, aucun symptôme d'intoxication biliaire. Bref, toute une série de petits signes l'éloignait du cadre des ictères par rétention de cause externe.

Aussi, lorsque survinrent de tous côtés des hémorragies, on pensa à la nature hémolytique de l'ictère. Ce fut tout d'abord une grosse hématomèse, accompagnée d'un abondant mélena; la malade perdit alors un litre de sang et s'anémia; cette gastrorrhagie n'avait

aucune valeur pour le sujet qui nous occupe, car elle était le fait de la lésion cancéreuse de l'estomac. Mais quelques jours plus tard des épistaxis répétées, abondantes, par les deux narines, surtout la droite, vinrent compliquer le tableau clinique et affaiblir la malade. Le teint prit un aspect jaune sale un peu terreux. Enfin apparurent des hématuries. En présence de pareils symptômes, le diagnostic d'ictère grave s'imposait.

Les recherches hématologiques entreprises établirent que l'anémie, la diminution de la résistance globulaire, l'état granuleux des hématies, caractéristiques essentielles de l'ictère hémolytique, se retrouvaient chez notre malade; l'autoagglutination des hématies était franchement positive.

Il s'agit donc bien d'un fait d'ictère hémolytique acquis à type ictère grave.

Plus typique encore est l'observation V. Une femme de 31 ans, sans antécédents héréditaires ou personnels dignes de mention, éprouve au huitième mois d'une grossesse d'évolution jusque-là normale des coliques, des douleurs dans l'hypochondre droit; l'ictère s'installe et s'accompagne bientôt d'hémorragies multiples, buccales, gingivales, épistaxis, hématuries, mélæna, purpura. Ces signes alarmants se compliquent par l'adjonction de troubles visuels, avec diminution considérable de la vision du côté droit; l'examen du fond de l'œil dénote une papillite légère, rosée; des hémorragies très limitées, enfin des exsudats blancs rétinien qui ressemblent à la disposition stellaire de la rétinite albuminurique. Le foie est gros, la splénomégalie marquée; les fèces restent colorés; l'urobilinurie

est certaine; les signes sanguins de l'ictère hémolytique sont très positifs; ils régressent d'ailleurs rapidement ainsi que les autres symptômes en quelques semaines, à la suite de l'accouchement d'un fœtus mort.

Une autre malade (obs. VI) atteinte de cirrhose alcoolique du foie, présenta surtout comme manifestation d'ictère grave un affaissement progressif des forces et des facultés intellectuelles, du délire, de la température et finalement du coma. Ici, les hémorragies se firent particulièrement dans la gaine du muscle grand droit gauche, distendue sur toute sa hauteur, avec coloration ecchymotique de tout le tégument correspondant; à l'autopsie, le muscle pesait 650 grammes, hématome compris, son congénère du côté opposé 220 seulement. Il y eut également une infiltration hémorragique des masses musculaires du flanc, de la région lombaire et sacro lombaire.

Dans le quatrième cas, il s'agit aussi d'une femme alcoolique et cirrhotique. L'ictère assez léger, acholurique et urobilinurique, évolua sans donner aucune manifestation d'intoxication biliaire. La splénomégalie était plus accusée qu'au cours des cirrhoses habituelles. Une éruption purpurique faite d'éléments punctiformes disséminés sur les membres inférieurs et l'abdomen, des épistaxis répétées, des hémorragies gingivales, une température à grandes oscillations, une adynamie progressive furent observées. La fragilité globulaire fut ici peu accusée bien qu'indiscutable.

Pendant l'évolution d'un phlegmon diffus à streptocoques de la cuisse gauche, compliqué de septicémie streptococcique, un homme de 40 ans, observé par Sac-

quépée (obs. XXXVI), présenta des signes d'ictère grave. D'abord localisé, l'ictère ne tarda pas à se généraliser ; la rate augmenta de volume ; les selles conservèrent leur teinte habituelle ; dans les urines fut décelée l'urobiline, tandis que les pigments biliaires faisaient défaut. La gravité de la maladie se traduisait par de la prostration, un délire persistant, une fièvre irrégulière, de la tachycardie, de l'oligurie et des hématuries. Néanmoins ces divers symptômes furent passagers et rétrocedèrent rapidement en une quinzaine de jours.

Une observation de Widal et Abrami (obs. XX), se rapporte à une femme qui, depuis longtemps atteinte d'un ictère hémolytique, subit une aggravation de sa maladie sous l'aspect de signes d'ictère grave : hémorragies, épistaxis, purpura, troubles délirants.

De tous les faits qui précèdent, on est en droit de tirer cette conclusion que l'ictère hémolytique prend parfois l'allure de l'ictère grave.

Je tiens à aller au-devant de certaines objections possibles.

Le premier cas est passible de quelques critiques, et d'aucuns estimeront peut-être qu'il s'agit d'un cas banal d'ulcéro-cancer gastrique avec noyaux secondaires hépatiques. L'ictère serait alors le fait de la rétention ; les hémorragies suffiraient à expliquer l'abondance des hématies granuleuses, et la fragilité globulaire relèverait du cancer. Ce serait méconnaître l'aspect spécial de cet ictère acholurique au cours d'une néoplasie et faire bon marché des constatations de plusieurs auteurs, Veyrassat entre autres, établissant que la résistance des hématies est normale, sinon augmentée, au cours du

cancer. Ribierre a vu apparaître l'hémolyse initiale dans une solution à 0,40 de NaCl p. 100, dans un cancer secondaire du foie avec ictère intense et oligurie. J'ai moi-même noté une augmentation de la résistance globulaire chez une femme atteinte d'un ictère par rétention dû à un cancer primitif des voies biliaires.

On ne saurait non plus invoquer les processus cirrhotiques du foie comme facteurs de fragilité globulaire. Castaigne a, comme nous, observé l'ictère hémolytique chez des malades cirrhotiques, mais il ne subordonne pas ces deux processus morbides l'un à l'autre. Dans un travail récent, Gilbert et Lereboullet mentionnent la persistance de la résistance normale des hématies dans un cas de cirrhose alcoolique avec ictère. Au cours d'une cirrhose hypertrophique biliaire suivie par Ribierre, l'hémolyse initiale, d'abord à 0,44, ne s'est effectuée dans la suite qu'à 0,32 ou même 0,28 NaCl p. 100.

Une autre hypothèse pourrait être avancée qui mérite d'être combattue : c'est l'influence des hémorragies répétées, au cours d'un ictère grave, sur la fragilisation des hématies. L'abondance des hématies granuleuses chez les animaux quelque temps après une saignée ne vient nullement à l'appui de cette conception. Si l'on pensa tout d'abord que l'état granuleux des hématies allait de pair avec l'hyporésistance globulaire, cette notion est aujourd'hui abandonnée : un sang riche en hématies granuleuses doit être examiné quant à sa résistance, mais celle-ci n'est pas fatalement diminuée. D'ailleurs, Chauffard et Fiessinger ont eux-mêmes établi que les globules rouges granuleux ne laissaient pas diffuser leur hémoglobine plus aisément que les héma-

ties normales. D'autre part, la spoliation sanguine chez un animal ne fait pas apparaître l'hémolyse dans des solutions salines moins hypotoniques. Widal et Joltrain, étudiant l'évolution d'un ictère hémolytique chez un individu atteint d'un cancer vésical, ont cependant admis le rôle essentiel des hématuries répétées pendant longtemps, susceptibles d'entraîner à la longue des modifications dans la structure du globule rouge et dans sa résistance. Ces auteurs sont en contradiction avec eux-mêmes, puisque Widal avoue avoir en vain cherché la fragilité globulaire chez des anémiques par hémorragie.

Ainsi en aucune façon l'ictère grave n'est susceptible d'engendrer par lui même les phénomènes de l'hémolyse. Ribierre soutient au contraire que le simple ictère par rétention semble moins augmenter la résistance que l'ictère dans l'évolution duquel interviennent des phénomènes d'insuffisance hépatique. Il cite à ce propos deux cas des plus typiques. L'un d'eux se rapporte à un cancer du foie avec ictère et ascite; l'hémolyse initiale se manifestait à 0,42; surviennent ensuite des phénomènes d'ictère grave, et elle n'apparaît plus qu'à 0,32 NaCl p. 100. L'autre a trait à un malade présentant depuis longtemps des poussées asystoliques à prédominance hépatique avec subictère. Alors que l'insuffisance hépatique ne faisait pas de doute, l'hémolyse initiale était à 0,30.

Les considérations précédentes ont écarté toutes les objections que l'on pouvait faire à l'existence de l'ictère hémolytique à type ictère grave.

Cliniquement, tantôt l'ictère est grave d'emblée, tantôt seulement à la période terminale de son évolution.

Il importe d'ailleurs de faire remarquer qu'il ne comporte pas toujours le pronostic habituellement fatal de l'ictère grave commun.

Dans trois cas seulement la mort et survenue et il semble bien qu'il faille incriminer, non pas l'ictère, mais des processus morbides autrement sérieux; la première de nos malades souffrait d'un cancer de l'estomac généralisé au foie; c'est cette néoplasie qui tenait sous sa dépendance le pronostic. Deux autres, et l'autopsie a confirmé pleinement le diagnostic clinique, présentaient une cirrhose hépatique alcoolique des plus avancées. Dans ces conditions l'évolution fatale de la maladie ne saurait surprendre et l'ictère est hors de cause.

Dans les trois autres cas, malgré l'apparition du tableau symptomatique de l'ictère grave l'évolution fut favorable. Et cependant l'état général, chez le malade de Sacquépée, était singulièrement touché, puisque le streptocoque, non content de provoquer un phlegmon diffus de la cuisse, déterminait une septicémie. Dans l'observation de Vidal, il est intéressant de noter la rapide amélioration qui s'est produite sous l'influence d'un traitement ferrugineux; quand l'ictère hémolytique prit le masque de l'ictère grave, on devait penser logiquement qu'il parvenait à son acmé et entraînait un pronostic fatal; et cependant la rétrocession de tous les phénomènes morbides ne tarda guère et la malade est à l'heure actuelle en bonne santé depuis plusieurs mois. La femme enceinte que nous avons soignée a guéri pareillement, malgré que la scène clinique eût été des plus dramatiques; elle saignait de tous côtés, des hémorragies rétinienne obscures sa vue; tout cela dis-

parut rapidement et, semble-t-il, c'est l'accouchement qui fut le signal de la régression de tous les troubles.

L'étude des ictères hémolytiques a bouleversé certaines notions jusque-là classiques en pathologie. La constance de l'urobilinurie au cours des formes bien tolérées a permis de dénier à ce signe urinaire la valeur pronostique que lui attribuaient la plupart des auteurs; désormais on ne doit plus la considérer comme le stigmate de la déchéance de la cellule hépatique.

La présente conception d'une nouvelle variété d'ictère hémolytique établit de même que l'apparition d'un syndrome d'ictère grave est possible en dehors de toute atteinte hépatique sérieuse. Mais c'est toujours de l'état du foie que dépendra le pronostic. Les autopsies que j'ai pratiquées confirment de tous points cette manière de voir; il y a donc des ictères hémolytiques qui peuvent guérir si le foie est indemne, malgré l'intensité des phénomènes d'ictère grave constatés; d'autres sont voués à une terminaison fatale en raison des altérations définitives et trop avancées de la glande hépatique.

6° *Formes de transition entre les ictères acquis et les ictères congénitaux.* — La littérature italienne fournit quelques exemples de pareils faits. Je citerai à ce propos les observations de Campani et Ferrari, Massaglia et Tarabini. Mais le cas le plus curieux est certainement celui de Bénech et Sabrazès : ils s'agit d'un jeune homme, dont l'ictère apparut en nourrice. La nourrice était une cholémique avec subictère léger, ses deux enfants présentaient aussi pareille coloration bilieuse du tégument; selon toute vraisemblance l'allaitement doit ici être

incriminé et par le lait l'enfant aurait ingéré des substances toxiques, source de l'ictère.

Il est curieux de noter les *allures parfois très différentes sous lesquelles se présente le même ictère hémolytique dans le cours de son évolution*. A ce point de vue, une observation de Widal, Abrami et Brulé est des plus intéressantes. L'ictère survenu consécutivement à d'abondantes métrorrhagies, était associé à la splénomégalie, à une anémie intense, avec épistaxis, œdèmes malléolaires, souffles cardiaques et vasculaires, hypertrophie hépatique. L'adjonction de la fièvre à ce tableau clinique faisait songer aux ictères infectieux. — Lors d'une nouvelle poussée la symptomatologie se manifesta sous un aspect différent; au premier plan existaient des phénomènes asystoliques avec œdème très étendu occupant les membres inférieurs et ascite abondante (8 litres furent retirés par ponction). — Ultérieurement une nouvelle aggravation de la maladie se traduisit par des signes d'ictère grave : hémorragies, épistaxis, purpura, troubles délirants. Les phénomènes asystoliques avaient refait leur apparition.

La variabilité des formes cliniques implique la diversité du *pronostic*. Tantôt en effet l'ictère hémolytique acquis est éphémère comme la maladie qui l'a provoqué. Cette dernière guérie, il disparaît à son tour. La quinine jugule les accès de paludisme et dissipe l'ictère (Chauffard, Sacquepée). L'expulsion des ankylostomes par le thymol est suivie à bref délai par la cessation de la jaunisse, la réparation sanguine et le retour à la normale de la résistance globulaire (Darré).

Tantôt le pronostic est des plus sévères. Trois de mes

malades sont mortes après avoir présenté des troubles morbides plus ou moins accusés de l'ictère grave. Il convient d'ajouter que l'une était cancéreuse, les deux autres étaient cirrhotiques; et l'une et l'autre de ces affections ont pu contribuer pour beaucoup à l'évolution fatale.

Il semble, en effet, que l'ictère hémolytique acquis survenant chez un individu indemne de toute tare organique profonde ne possède pas, en lui-même, un degré de malignité très élevé. J'ai suivi de près un syndrome d'ictère grave assez accusé chez une femme enceinte (obs. V); des hémorragies s'étaient produites de toutes parts : hémorragies buccales et gingivales, épistaxis, hématuries, melæna, purpura. Néanmoins, les symptômes rétrocédèrent assez rapidement et la guérison s'est maintenue depuis.

Widal, Abrami et Brulé signalent à leur tour une rétrocession des symptômes cliniques et des troubles hématiques au cours d'ictères hémolytiques datant déjà de plusieurs années, deux ans dans un cas, huit dans l'autre. L'amélioration a porté d'abord sur les signes cliniques et l'anémie globulaire; puis disparurent les divers stigmates de rénovation sanguine, finalement enfin l'autoagglutination et l'hyporésistance des hématies.

Ces *rémissions de si longue durée*, jusqu'à huit mois, permettent d'espérer la guérison définitive et dès lors on serait en droit de compter sur l'efficacité du traitement. Quoi qu'il en soit, cette évolution si spéciale des ictères hémolytiques acquis accuse encore les différences profondes qui les séparent des ictères hémolytiques congénitaux.

L'étude symptomatique qui précède aboutit à cette notion : qu'un ensemble de signes cliniques et hématologiques communs à certains ictères font rentrer ceux-ci dans un cadre nosographique nouveau : les ictères hémolytiques. Mais l'évolution n'est pas univoque, et l'on peut dresser une échelle de gravité. Au bas de l'échelle apparaît l'ictère congénital, ordinairement bien toléré, compatible avec une longue survie. Viennent ensuite les formes légères de l'ictère hémolytique acquis; puis, par transitions successives, on aboutit aux formes sévères de la maladie, simulant l'anémie pernicieuse à type ictérique ou réalisant le tableau morbide de l'ictère grave.

Cette variabilité d'allures d'un cas à l'autre, ou dans le même cas, rend compte des difficultés du diagnostic.

DIAGNOSTIC

En pratique, il sera aisé de distinguer les ictères hémolytiques des autres variétés d'ictères. Il suffit pour cela d'avoir présents à l'esprit les caractères si spéciaux qui les individualisent : ictère chronique, généralement acholurique et lié à une splénomégalie plus ou moins marquée ; anémie variable ; hématies granuleuses en grand nombre ; fragilité globulaire. L'évolution assez spéciale de ces divers symptômes, leur mode d'apparition, la nature congénitale ou acquise de l'affection, sont autant de données qui permettent d'arriver à un diagnostic précis.

Il importe, je crois, avant d'aller plus loin, de signaler la *valeur séniologique des principaux signes observés*.

Les caractères mêmes de l'ictère ne sont pas pathognomoniques et si l'on doit avec raison insister sur l'absence de tout phénomène d'intoxication biliaire et de pigments biliaires dans les urines, on ne peut déduire de là que l'ictère est hémolytique ; on dira seulement qu'il est acholurique. La constatation de l'urobilinurie ne doit pas égarer vers l'hypothèse d'une lésion hépatique accusée ; le temps n'est plus où elle était le stigmate certain de la déchéance du foie ; et elle ne possède pas plus une valeur pronostique qu'elle n'est utile au diagnostic.

L'augmentation parfois très considérable *du volume de la rate* mérite de retenir l'attention du clinicien; elle fera souvent pencher en faveur de la nature hémolytique de l'ictère. Cependant, d'une part, elle peut faire défaut ainsi que l'ont signalé Benjamin et Sluka dans un cas d'ailleurs contestable. D'autre part les cirrhoses biliaires hypertrophiques prennent parfois le type splénomégalique ou hypersplénomégalique; mais leur allure générale est bien différente, la bilirubinurie bien que variable d'intensité est constante, le prurit habituel, le xanthélasma souvent signalé, l'hypertrophie hépatique marquée et permanente.

Les recherches hématologiques constituent un complément indispensable de l'examen clinique.

Je ne pense pas que la notion d'une anémie plus ou moins profonde puisse intervenir autrement que dans le pronostic; il n'est pas rare de la remarquer dans l'ictère par rétention. De même les modifications des globules blancs dans leur quantité et leur qualité, une réaction médullaire d'intensité variable ne sont pas d'un intérêt primordial. L'anisocytose n'a rien de spécifique. Le diamètre moyen des hématies sera toutefois pris en considération; il est accru d'ordinaire dans l'ictère hémolytique acquis; la microcythémie, au contraire, est de règle dans les formes congénitales. — La polychromatophilie, sans être en hématologie d'une constatation courante, n'est pourtant pas exceptionnelle. Elle acquiert ici un degré assez accusé qui lui confère par cela même une certaine valeur; il faut savoir qu'elle coïncide souvent avec la présence d'hématies granuleuses.

Dans le chapitre précédent j'ai décrit la morphologie des *hématies granuleuses*, signalé leur fréquence dans les ictères hémolytiques, indiqué la technique qui permet de les déceler.

Avant d'insister sur la part contributive que leur constatation apporte au diagnostic d'ictère hémolytique, il importe de les individualiser et d'établir *qu'on ne les doit pas confondre avec les globules rouges à granulations basophiles*. Ceux-ci sont actuellement bien connus; ils ont donné lieu à de multiples travaux, parmi lesquels il convient de citer particulièrement ceux de Askanazy, Klein, Pappenheim, Sabrazès, Grawitz, Jolly. Étudiés récemment par Fiessinger et Abrami, ces érythrocytes ponctués, suivant l'appellation heureuse de ces auteurs, se colorent comme les hématies granuleuses par le Papanheim et mieux encore par les bleus basiques, mais la fixation du sang étalé sur lames doit précéder l'emploi de ces divers réactifs; par contre, seule la coloration vitale est capable de révéler les hématies granuleuses. Indépendamment de ces détails de technique, il est d'autres différences essentielles entre les hématies granuleuses et les érythrocytes ponctués; les premières présentent à leur intérieur un état granulo-réticulo-filaire des plus typiques; les seconds offrent des granulations colorées en bleu par le bleu polychrome de Unna et qui tranchent sur le fond incolore de l'hématie; ce sont des granulations parfois semées sans ordre apparent dans le globule, le plus souvent assez régulièrement disposées, parfois en cercles concentriques; arrondies, elles sont toujours séparées les unes des autres; elles prédominent comme pour les hématies granuleuses sur les

polychromatophiles, mais les caractères qui précèdent suffisent à les différencier. Ce n'est pas ici le lieu d'envisager l'interprétation que l'on peut donner de l'état granuleux des globules rouges, ni si les érythrocytes ponctués et les hématies granuleuses offrent entre eux des rapports de parenté; en tout cas la présence des uns n'implique nullement l'absence des autres, et leur co-existence, bien qu'elle n'ait pas été signalée dans les ictères hémolytiques, s'observe couramment dans le saturnisme.

J'ai déjà indiqué, à propos de la symptomatologie, que les hématies granuleuses allaient souvent de pair avec la polychromatophilie. Fréquemment les hématies polychromatophiles sont en nombre à peu près égal à celui des hématies granuleuses, mais il serait inexact de dire que les premières sont fatalement granuleuses et *vice versa*.

Les relations de l'anémie avec les hématies granuleuses ne ressortent pas clairement de l'étude impartiale des faits. Tel malade, avec un chiffre de globules rouges inférieur à 2,000,000, a peu d'hématies granuleuses, chez tel autre on en compte 20 p. 100 et même davantage, alors que l'anémie est très modérée; il est impossible d'établir une règle précise. Les anémies tuberculeuse et cancéreuse, en l'absence d'hémorragies, ne donnent pas une augmentation du nombre d'hématies granuleuses. Même remarque s'impose en ce qui concerne la fragilité globulaire. On peut poser, en principe, que tout individu à résistance diminuée est porteur d'hématies granuleuses; mais celles-ci ne sont nullement proportionnelles à la fragilité des érythrocytes.

Les hématies granuleuses apparaissent généralement avec une légère réaction myéloïde et ceci les a fait considérer comme un stigmate de rénovation sanguine ; indices de l'effort réparateur de l'organisme, elles témoigneraient que celui-ci est encore en état de lutter ; on devrait donc se baser sur elles pour établir un pronostic ; quelques observations permettent d'accréditer cette opinion, injustifiée si l'on considère que certains ictères hémolytiques acquis, non loin de l'issue fatale, donnent un pourcentage d'hématies granuleuses égal à celui d'ictères congénitaux bien tolérés.

Quelle valeur sémiologique doit-on concéder aux hématies granuleuses ?

Fiessinger et Abrami, Cade et Chalier les ont spécialement étudiées à ce point de vue. Normalement, pour 100 globules rouges, il existe 1 p. 400 à 1 p. 500 d'hématies granuleuses. Au cours de la plupart des états pathologiques, on obtient un pourcentage très voisin de celui-là ; il convient de faire une exception pour le saturnisme et les hémorragies, qui s'accompagnent fréquemment de l'augmentation notable des hématies granuleuses. En ce qui concerne les ictères, on peut affirmer que les ictères par rétention n'influent guère sur le nombre des hématies granuleuses, qui rarement atteignent 2 p. 100 ; il en va de même des ictères infectieux. Par contre, dans les ictères acholuriques la fréquence des hématies granuleuses est de règle ; elle est particulièrement marquée dans les formes hémolytiques soit congénitales, soit acquises, mais elle existe à un degré suffisant dans les cas de cholémie hypersplénomégalique, voire même de cholémie simple,

pour qu'on ne puisse, en présence d'un ictère où l'on décele des hématies granuleuses, affirmer sa nature hémolytique. Signe important pour le diagnostic, ce n'est pas un signe de certitude, mais de présomption. On peut cependant avancer qu'*un ictère chronique acholurique est très probablement hémolytique si l'on note l'existence de 7 à 8 p. 100 d'hématies granuleuses* — mais il importe alors de recourir à l'épreuve de la résistance globulaire; — *n'est pas hémolytique si ces dernières sont au taux normal*, et cette conclusion offre un réel intérêt, car il est alors permis de négliger la recherche longue et fastidieuse d'une fragilité globulaire qui vraisemblablement n'existe pas.

Il n'est pas utile de signaler ici quel est le degré de résistance des hématies dans diverses affections; ce serait sortir des limites de ce travail. Mais il importe de rappeler qu'après les travaux de nombreux auteurs, Vaquez et Ribierre notamment, la notion de l'hyper résistance chez les ictériques était devenue classique. Le mérite de Chauffard a été d'établir que cette règle souffrait quelques exceptions, et précisément dans des cas où le tableau clinique se révélait sous un aspect bien particulier. Dès lors l'allure générale de la maladie d'une part, les résultats hématologiques d'autre part permettaient d'individualiser une nouvelle entité morbide désormais incontestable : les ictères hémolytiques ou *ictères par fragilité globulaire*.

Le diagnostic d'ictère hémolytique repose donc essentiellement sur cette donnée capitale : la fragilité globulaire ; on peut à l'heure actuelle, cliniquement, soupçonner son existence. En tout cas la distinction d'avec les ictères

par rétention sera communément des plus aisées ; tout les sépare : l'étiologie, les phénomènes d'intoxication biliaire, les caractères des urines et des matières fécales ; parfois cependant une jaunisse due à un obstacle léger à l'écoulement de la bile, ne s'accompagnera pas de selles décolorées, son allure insolite rendra compte des hésitations du médecin. Seul un examen hématologique dans le doute permettra de résoudre le problème. Tous les faits ne peuvent se ramener au schéma classique, et des erreurs sont quelquefois commises. N'oublions pas que des sujets atteints d'ictère hémolytique ont subi des interventions chirurgicales sérieuses. L'un des malades de Chauffard et Troisier fut opéré par Kocher qui pratiqua une cholécystostomie, la bile était chargée de sable biliaire, mais sans calculs ; inutile d'ajouter que l'ictère ne fut en rien modifié. Il en fut de même dans un cas de Vidal et Abrami : les voies biliaires étaient indemnes, le foie normal ; mais la jaunisse persista comme auparavant. Une autre observation de Vidal, Abrami et Brulé se rapporte à une jeune femme chez qui l'apparition de douleurs sourdes dans la région vésiculaire avait fait admettre la lithiase avec angiocholite ; deux opérations restèrent sans effet sur la coloration du tégument, malgré qu'il en fût résulté un fistule biliaire permanente. C'est des suites d'une splénectomie que succomba la malade de Vaquez et Giroux ; une erreur de diagnostic avait été là aussi commise par le chirurgien.

Certains ictères simulent parfois de très près les ictères hémolytiques, tout au moins par leur allure clinique ; ils reconnaissent d'ailleurs une origine sanguine.

A ce propos je signalerai d'abord les ictères *hémoly-siniques*. Un exemple des plus typiques en a été publié par Chauffard et Troisier; il s'agit d'une femme anémique chez qui survint un subictère, acholurique et urobilinurique sans décoloration des fèces, sans splénomégalie; la résistance globulaire était normale, mais le sérum jouissait de puissantes propriétés hémolytiques vis-à-vis de globules étrangers. Cette propriété du sérum est absente dans les cas purs d'ictère hémolytique.

L'observation de L. Tixier a déjà été mentionnée au début de ce travail. Elle rentre dans le même cadre que la précédente.

Il y a quelques mois Quénu et Küss, étudiant les ictères *chloroformiques*, les ont divisés en deux grandes classes suivant leur nature, hépatogène ou hématogène. Ils ont observé trois cas rentrant dans cette dernière catégorie; dans l'un deux l'anémie globulaire était très marquée, des hématies granuleuses en nombre assez élevé témoignaient de l'effort réparateur de l'organisme. le sérum était franchement hémolytique pour les globules rouges; on doit donc admettre ici une hémolyse par action plasmatique. On peut regretter toutefois que les auteurs ne donnent aucun renseignement sur l'état de la résistance globulaire dans ces conditions.

De ces ictères hémolysiniques on doit rapprocher toute une série de faits d'hémolyse par action plasmatique.

Hayem a publié avec Ghika (1897) un cas d'ictère *méthémoglobinémique*; il a également vu survenir chez un individu *hémoglobinémique* une coloration jaune fauve de la peau et des muqueuses, les urines étaient

urobiliques; une autre fois, on notait soit un accès d'hémoglobinurie, soit une coloration pseudoictérique.

Rien n'est plus propre que l'histoire de l'hémoglobinurie à nous montrer que l'hémolyse peut ne pas tenir à la constitution du globule lui-même, mais à l'état du plasma sanguin. Il est connu, depuis les travaux de Donath et Landsteiner, que la dissolution des globules rouges sous l'influence du froid est le fait d'une action plasmatique. En tout cas, la résistance globulaire est absolument normale (Widal, Abrami et Brulé). Il ne semble pas toutefois qu'il faille par trop séparer l'hémoglobinurie de l'ictère hémolytique. Le malade de Bettmann, vraisemblablement ictérique hémolytique, était aussi un petit hémoglobinurique. Chauffard et Troisier ont rapporté l'observation d'un homme ictérique, à fragilité globulaire certaine, qui, à trois reprises, sans cause nette, et en particulier en l'absence de tout refroidissement, présenta de la fièvre, une accentuation de l'ictère et une coloration malade des urines, qui contenaient de l'hémoglobine. Selon toute probabilité, c'est ici la fragilité globulaire elle-même qui se trouve à la base de l'hémoglobinémie et de l'hémoglobinurie.

Le diagnostic comporte l'élimination d'autres faits d'ailleurs intéressants en eux-mêmes malgré leur rareté. Chauffard les a rappelés quand il voulut individualiser l'ictère hémolytique congénital.

Tous les ictères congénitaux sont en effet loin d'être hémolytiques.

Thomson, et, après lui, Rolleston ont décrit une maladie familiale, en rapport probable avec l'hérédosyphilis, caractérisée par de l'ictère, un gros foie, de la

splénomégalie, des hémorragies multiples, mais les fèces sont décolorées et les urines donnent la réaction de Gmelin. La mort est l'aboutissant rapide de cette affection : les enfants survivent rarement plus d'un mois ; ils n'atteignent jamais à plus de neuf mois.

Dans la littérature médicale anglaise ou allemande, on découvre quelques observations beaucoup plus malaisées à séparer, cliniquement du moins, des ictères hémolytiques. Ce sont des cas où l'ictère, reconnu en bas âge, a persisté pendant plusieurs années ; des crises douloureuses siégeant dans l'hypocondre droit, des hémorragies diverses peuvent survenir ; ce qui distingue de tels faits, étudiés surtout par Korte, Konistzky, Seyffert, Heid et Rostovtzev, Trèves, Cocking, c'est que l'ictère n'est pas à proprement parler congénital ; il mérite davantage l'appellation de précoce ; il est souvent des plus foncés ; les urines sont choluriques, les fèces décolorées ; le foie est particulièrement volumineux, tandis que la rate est comparativement moins grosse et sujette à des variations de grosseur.

Certains ictères congénitaux ou chroniques sont peut-être des ictères hémolytiques, mais la preuve n'en a pas été fournie par les auteurs. Et ici plusieurs observations méritent d'être discutées, ou tout au moins mentionnées.

Je ne reviendrai pas sur l'importante communication de Minkowski. Elle est en somme à la base de la notion actuelle des ictères hémolytiques ; et cependant si l'on est en droit de soupçonner dans les faits qu'il décrit une origine sanguine soit primitivement, soit secondairement à des lésions spléniques, rien ne per-

met de l'affirmer; aucun procédé susceptible de mettre en valeur la fragilité globulaire ne fut en effet utilisé.

Cette dernière remarque s'applique à bien d'autres cas plus ou moins analogues et suffit à en faire la critique.

Bettmann a signalé chez un homme d'une trentaine d'années un ictère acholurique congénital, accompagné d'une splénomégalie notable; parfois apparaissait un syndrome hémoglobinurique; il était facile de provoquer de l'hémoglobinurie expérimentale. Aussi l'auteur allemand soutient-il que la lésion causale est essentiellement sanguine; la splénomégalie s'explique par l'augmentation du travail que doit effectuer la rate pour transformer les débris des globules sanguins.

C'est à une insuffisance congénitale du foie, à une communication entre les voies biliaires et lymphatiques que Pick rapporte les ictères congénitaux qu'il a publiés. En tout cas, il ne cite aucun argument de valeur contre la nature hémolytique de la maladie; l'absence d'hypertrophie de la rate ne va pas à l'encontre de cette hypothèse.

Plus intéressante est la communication de von Krannhals : sur 12 membres d'une famille 9 présentaient un ictère type Minkowski; le nombre des globules rouges était considérablement diminué; on notait une polychromatophilie évidente et le sérum rougeâtre dans un cas témoignait de la destruction globulaire.

Claus et Kalberlah ont publié l'histoire de deux frères, tous deux frappés d'ictère chronique, sans décoloration des fèces, avec splénomégalie dans un cas. Le père de ces malades est souvent jaune; un oncle maternel l'a

été, un autre est mort avec une splénomégalie. Les auteurs n'ont pas recherché la résistance globulaire.

Strauss a décrit les formes acquises de l'ictère chronique acholurique avec splénomégalie. Il base son étude sur deux cas : l'un d'entre eux est inutilisable, puisqu'on ne s'est pas enquis de l'existence possible de la fragilité globulaire; l'autre, ultérieurement publié par Møller, assistant de Strauss, est certainement un ictère hémolytique, l'hémolyse initiale apparaissant dans une solution de NaCl à 0,54 p. 100. Aussi est-il rapporté dans le chapitre des observations.

Hayem et son élève Lévy se sont efforcés d'individualiser une variété particulière d'ictère chronique, l'ictère infectieux chronique splénomégalique. Ils admettent comme éléments essentiels de la maladie : la durée, en somme indéfinie de l'ictère chronique, l'anémie, l'hypertrophie splénique considérable avec hépatomégalie variable; les urines sont habituellement urobiliques et ne donnent pas la réaction de Gmelin. C'est donc cliniquement un tableau symptomatique assez voisin de celui des ictères hémolytiques. Selon toute vraisemblance, on doit les considérer comme tels. En effet, deux des cinq malades qui ont servi à Hayem à édifier sa conception ont été revus plus tard et chez l'un et l'autre la fragilité globulaire fut mise en évidence.

Tout récemment, Etienne a communiqué à la Société de Médecine de Nancy un cas probable d'ictère hémolytique. Il est dommage que l'impossibilité matérielle où fut l'auteur de pratiquer une hémolyse enlève toute valeur à cette observation cliniquement si démonstrative.

Erich Benjamin et Erich Sluka ont admis l'origine sanguine de l'ictère acholurique, qu'ils ont étudié chez trois membres d'une même famille : grand-père, père et enfant; mais il faut bien convenir qu'ils n'ont fourni de leur opinion aucune preuve sérieuse. Cliniquement, du moins, les faits restent acquis. Chez l'un de ces trois malades, la splénomégalie faisait défaut et l'on a profité de la circonstance pour battre plus ou moins en brèche la conception de la nature splénique de l'ictère hémolytique, puisque l'hypertrophie de la rate ne faisait pas fatalement partie intégrante du tableau clinique. Pareille opinion, vu que de simples probabilités sont en faveur de l'origine hémolytique des faits décrits par Benjamin et Sluka, pareille opinion ne tendrait rien moins qu'à faire admettre que tout ictère acholurique est un ictère hémolytique.

Or il n'en est rien. Widal et Ravaut ont communiqué en 1902, à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, une intéressante observation d'ictère chronique acholurique congénital. Le malade en question possédait une résistance normale de ses hématies. Dans trois autres cas analogues, Widal n'a pas trouvé non plus de fragilité globulaire. Et de là il conclut que l'on doit distinguer dans les ictères acholuriques deux grandes classes : les uns appartiennent à l'histoire de la cholémie si nettement décrite par Gilbert et ses élèves; les autres ressortissent au groupe de jour en jour croissant des ictères hémolytiques.

Et ceci nous amène à envisager *les rapports de la cholémie et des ictères hémolytiques*.

La cholémie familiale est à proprement parler un

ictère chronique habituellement acholurique. Mais il existe, dans l'intensité de l'ictère — parfois si léger qu'il passe inaperçu, parfois au contraire très foncé — et dans le volume de la rate — ici normale, là volumineuse, ailleurs considérablement hypertrophiée — des différences si accusées que Gilbert et Lereboullet ont attribué à la cholémie trois formes cliniques répondant au degré même de cette cholémie. Cette cholémie, Gilbert et ses élèves la placent sous le compte « d'une angiocholite infectieuse ascendante minime » et pour expliquer son caractère héréditaire ils admettent « une prédisposition héréditairement transmissible des canaux biliaires à l'infection ».

A l'occasion de plusieurs cas d'ictères hémolytiques rapportés à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, Gilbert soutient qu'il n'y avait rien de commun entre eux et la cholémie. Il s'agissait là de deux manifestations cliniquement assez voisines l'une de l'autre, mais de pathogénie toute différente. Cette opinion se retrouve d'ailleurs dans l'esprit de Chauffard et de Vidal. Chauffard écrit : « la cholémie familiale n'est pas absorbée par la théorie hémolytique; elle conserve toute son autonomie clinique, et, pour ma part, j'ai observé des cas indiscutables de cholémie familiale du type Gilbert, dans lesquels on ne pouvait constater ni fragilité globulaire, ni hématies granuleuses ». Et Vidal : « En un mot, malgré la similitude de certains symptômes cliniques, ces ictères, congénitaux ou acquis, et qui relèvent de la cholémie de Gilbert, doivent être séparés des ictères acholuriques et splénomégamiques dus à un processus hémolytique par fragilité globulaire. Seul l'examen du sang permet cette distinction. »

En présence d'opinions émanant de tels maîtres la question peut sembler définitivement jugée; et l'on devrait admettre des cadres bien distincts et de pathogénie bien différente dans la grande famille des ictères acholuriques. Je ne puis souscrire sans réserve à pareille conception. Avec le docteur Cade j'ai déjà soutenu cette idée que la cholémie familiale, dans sa forme la plus accentuée (type III de la nomenclature Gilbert), présente les relations les plus étroites avec l'ictère hémolytique; *l'ictère hémolytique*, dirais-je volontiers, *n'est que l'exagération de la cholémie familiale*. Il ne s'agit pas ici d'une simple hypothèse. Des faits précis viennent appuyer cette affirmation. Dans la famille D..., que j'ai observée à la clinique de M. le professeur Teissier, trois cas d'ictère hémolytique congénital ont été notés (obs. I, II et III). Or, le père de ces trois malades, ictérique acholurique depuis fort longtemps, déjà jaune avant la naissance d'aucun de ses enfants, présentait une grosse rate, son sang renfermait quelques hématies granuleuses, néanmoins la résistance globulaire, recherchée à plusieurs reprises, se montra toujours normale. Un quatrième enfant offre aussi le tableau clinique d'un ictère acholurique atténué, avec splénomégalie légère, or la résistance minima est à peine au-dessous de la normale. Peut-être plus tard l'ictère hémolytique sera incontestable; actuellement on ne peut poser tel diagnostic; celui qui s'impose, pour son père comme pour elle, est celui de cholémie familiale splénomégalique.

Rapprochons les faits que je viens de signaler. On conviendra sans peine que le père et ses quatre enfants sont porteurs de la même tare, de la même maladie.

Mais trois enfants présentent de la fragilité globulaire : dans les deux autres cas celle-ci fait défaut ou est à peine ébauchée, précisément chez les deux sujets qui offrent le meilleur état général. *Il faut donc conclure qu'il n'y a au fond qu'une question de degré et que par transitions insensibles on peut passer d'un état cholémique accentué à l'ictère hémolytique*, l'apparition de la fragilité globulaire indiquant une perturbation plus grande de l'organisme, avec atteinte de l'appareil hémopoïétique. D'ailleurs, une telle conclusion n'enlève rien de leur valeur aux travaux remarquables de Gilbert et de Chauffard. La cholémie de Gilbert est une notion devenue classique et qui mérite de le rester ; l'ictère hémolytique congénital décrit par Chauffard en représentera l'expression symptomatique la plus accusée.

Comme justification de ce que je viens d'avancer, voici les observations détaillées du père D... et de sa fille Jeanne, tous deux grands cholémiques :

D..., père, 62 ans, teinturier.

Son père, mort à 74 ans, avec des troubles urinaires, était ictérique depuis l'âge de 40 ans. Cet ictère variait d'intensité. — Du côté paternel, aucun autre cas d'ictère. — Sa mère est morte à 46 ans, d'affection inconnue. Pas d'hérédité ictérique de ce côté.

A eu quatre frères ou sœurs consanguins et trois frères ou sœurs germains. De ce second lit deux avaient le teint mat, mais sans ictère ; ils sont morts probablement de bacillose.

Personnellement, n'a jamais été malade pendant son enfance.

Il a fait son service militaire à la Martinique et au Sénégal. Il est resté quarante-huit mois dans ces colonies, où il a contracté la fièvre jaune et une fièvre bilieuse.

Pendant son service, il eut un chancre très probablement spé-

cifique : unique, indolore, il dura un mois et demi et ne fut traité que pendant six semaines. Jamais d'autres accidents d'ordre syphilitique.

Il est *subictérique depuis l'âge de 25 ans*. Cet ictère a été surtout remarqué, en 1884, à l'occasion d'une fièvre, dite muqueuse, qui n'était peut-être qu'un réveil du paludisme antérieur.

L'ictère a persisté depuis lors, avec des variations d'intensité. Il ne s'est jamais accompagné de crises douloureuses abdominales; jamais il n'a déterminé de prurit. Pas d'hémorragies; les matières fécales n'ont pas été décolorées.

En 1893, le malade eut quelques troubles de la miction et des cathétérismes furent nécessaires. De temps en temps, il éprouve encore une gêne légère et passagère en urinant, sous l'influence du froid ou d'une minime libation.

Ce sujet a conservé ses forces. Il peut se livrer, sans interruption, à un travail pénible.

Sa femme est vivante, bien portante. Il en a eu sept enfants qui tous sont vivants. Trois d'entre eux sont atteints d'ictère hémolytique (obs. I, II, III). Ils sont âgés de 31, 29 et 27 ans. L'aînée, âgée de 34 ans, est mariée, n'a pas de jaunisse, et sa fillette, âgée de 11 ans, est bien portante. Les cinquième et sixième enfants seraient en bonne santé. Cependant, sur l'un d'eux, missionnaire, actuellement en Belgique, la famille vient d'apprendre qu'il serait pour l'instant fatigué; il présenterait du subictère conjonctival, une grosse rate, mais le foie serait normal. Le septième est une jeune fille de 21 ans, dont l'observation vient en suite de celle-ci.

Examen actuel, 28 septembre 1908 : *subictère* cutané, surtout marqué au niveau de la face. Ictère conjonctival net. Pas de xanthélasma. Pas de prurit ni de bradycardie. Pas de décoloration des fèces.

Le foie donne une matité de quatre travers de doigt sur la ligne mamelonnaire; il ne dépasse pas le rebord costal.

La rate est grosse. Elle dépasse de deux à trois travers de doigt le rebord costal. Dans le décubitus latéral droit, elle donne une matité transversale de cinq travers de doigt.

Rien d'anormal aux poumons.

Au cœur, on perçoit, près de la pointe, un petit souffle mésosystolique, inconstant, sans propagation.

Urines : abondantes et assez fortement colorées. Elles ne renferment ni sucre, ni albumine, ni indol, ni pigments et acides biliaires. Elles contiennent de l'urobiline en quantité notable.

Examen du sang :

Globules rouges (par mill. c.) : 3,600,000.

Hémoglobine (avec l'appareil de Malassez) : 7,5 p. 100.

Globules blancs : 12,400.

L'examen sur lames donne, pour les globules blancs, le pourcentage suivant :

Polynucléaires neutrophiles 81 p. 100.

Éosinophiles..... 2 p. 100.

Mononucléaires 17 p. 100.

Ni myélocytes, ni hématies nucléées.

Pas de poikilocytose. Pas d'anisocytose. Le diamètre moyen des hématies est normal.

Polychromatophilie légère.

Hématies granuleuses (procédé de Widal avec une solution de bleu de Unna) : 12 p. 100.

La résistance globulaire a été recherchée par le procédé des hématies déplasmatisées :

Début de l'hémolyse : 0,42 NaCl p. 100.

Hémolyse maxima : 0,32 NaCl p. 100.

La coagulation s'opère dans les délais normaux.

Le sérum a une teinte jaune assez foncée et donne la réaction de Gmelin. Il ne renferme que des traces d'urobiline.

Un nouvel examen a été pratiqué le 1^{er} novembre. La résistance globulaire restait à peu près la même (hématies déplasmatisées).

H₁=0,44 H₂=0,38 H₃=0,30 NaCl p. 100.

Le sérum de D..., n'a pas de pouvoir hémolytique spécial. 30 gouttes de ce sérum mises au contact de 1 goutte des globules déplasmatisés du malade, ou de malades divers, ou de sujets sains, n'ont pas provoqué d'hémolyse après un séjour à l'étuve à 37° pendant vingt-quatre heures et quarante-huit heures.

D... , Jeanne, 21 ans, célibataire. Elle eut, à l'âge de 3 ans, une entérite grave. Elle resta chétive jusqu'à 13 ou 14 ans. Depuis, elle aurait toujours été un peu anémique, se fatiguant facilement à l'occasion d'efforts modérés.

Réglée à 11 ans, assez irrégulièrement depuis. Ses règles sont peu abondantes et ne durent souvent qu'un jour.

Épistaxis fréquentes, surtout en été, mais sans rapport aucun avec les périodes menstruelles.

L'appétit est capricieux ; les substances grasses sont mal digérées ; elles provoquent fréquemment des nausées et parfois des vomissements. Jamais la malade n'a souffert de crises abdominales quelconques. Les selles ont toujours été normalement colorées.

La *teinte subictérique des conjonctives* a été reconnue par sa famille, qui l'observait tout spécialement à ce point de vue, il y a environ six ans. Jamais la face n'aurait présenté de coloration anormale. Aux yeux on constatait parfois une atténuation, parfois même la disparition complète du subictère.

La malade n'a jamais eu de prurit. Elle accuse de fréquentes céphalées.

A l'examen (1^{er} novembre 1908), bon état général.

Le subictère conjonctival est net ; la coloration du visage est normale. La muqueuse du voile du palais et de la face inférieure de la langue est plus pâle que jaunâtre. Le tégument présente un très léger degré de coloration jaune très clair, qui a plus ou moins passé inaperçu de la malade. Pas de traces de grattage. Pas de xanthélasma. Pas de bradycardie. Pouls régulier. La pointe du cœur est dans le quatrième espace. Pas de souffle. Petit souffle veineux jugulaire, plus marqué à droite.

Rien aux poumons.

Pas de gros foie.

La *rate* ne dépasse pas le rebord costal. Ce n'est que dans les fortes inspirations que la main perçoit son lobe inférieur. Elle est grosse cependant, puisque sur la ligne axillaire elle donne trois et même quatre travers de doigt de matité.

Pas de stigmates d'hérèdo-syphilis. A noter du côté des yeux

simplement une légère myopie. L'ouïe est normale ; il n'y a jamais eu de suppuration otique. Les dents ne sont pas très régulièrement alignées, mais il n'y a pas de dents d'Hutchinson.

Les *urines*, de coloration normale, ne contiennent ni sucre, ni albumine. Il n'y a pas de pigments biliaires. L'urobiline existe en quantité normale.

Examen du sang :

Globules rouges : 3,000,800.

Valeur globulaire (Sahli) : 0.7.

Globules blancs : 8,888.

L'examen sur lames donne pour les globules blancs le pourcentage suivant :

Polynucléaires neutrophiles	81 p. 100
Eosinophiles	2 p. 100
Formes intermédiaires	2 p. 100
Mononucléaires	15 p. 100

On ne constate ni myélocytes, ni hématies nucléées.

Pas de poikilocytose. Pas d'anisocytose. Le diamètre moyen des hématies est normal.

Polychromatophilie assez nette.

Hématies granuleuses (procédé de Widal dans une solution de bleu de Unna) : 6 p. 100.

La résistance globulaire a été recherchée par le procédé des hématies déplasmatisées :

Début de l'hémolyse	0,48 NaCl p. 100
Hémolyse forte	0,38 — —
Hémolyse totale	0,34 — —

La coagulation s'opère dans les délais normaux.

Le sérum un peu coloré donne une réaction de Gmelin très faiblement positive. Pas d'urobiline. Le sérum n'a pas de pouvoir hémolytique spécial, ni sur les propres globules de la malade, ni sur des globules étrangers.

Un autre point mérite aussi d'arrêter notre attention. Ne faut-il pas établir un *rapprochement* entre l'ictère hémolytique et certaines anémies splénomégaliques?

Chez une enfant de 12 ans, porteur d'une grosse rate et très anémique, Armand Delille et Feuillié ont compté 15 à 18 p. 100 d'hématies granuleuses. L'hémolyse initiale s'effectuait dans une solution à 0,84 de NaCl p. 100. L'examen du sérum permit de constater la présence, en petite quantité il est vrai, de pigments biliaires. Si à ce tableau morbide l'ictère s'était adjoint, il eût affecté l'allure habituelle de l'ictère hémolytique.

Des plus typiques est une observation de Chauffard et Troisier. Ces auteurs ont examiné une femme atteinte d'ictère hémolytique. Le fils de cette malade présentait une splénomégalie manifeste, un état anémique certain, mais toute trace d'ictère faisait défaut ; on notait cependant l'existence d'hématies granuleuses, une diminution notable de la résistance globulaire, l'hémoglobine commençant à diffuser dans une solution à 0,68 NaCl p. 100 et le sérum était incontestablement cholémique. Chauffard et Troisier prévoient chez ce jeune homme la survenance ultérieure d'un ictère hémolytique, lorsque l'élimination pléiochromique biliaire ne pourra plus contrebalancer la production énorme des déchets pigmentaires dus à la destruction des hématies ; ainsi donc l'ancienneté du processus jouerait un rôle important dans l'apparition de l'ictère ou dans la tolérance relative de l'organisme vis-à-vis des phénomènes hémolytiques dont le sang est le siège.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Seules les autopsies de malades atteints d'ictère hémolytique permettront de baser sur des données solides la pathogénie d'une telle affection. Elles sont encore rares. J'en dégagerai les faits essentiels.

Il est inutile de reproduire ici dans tous ses détails le compte rendu nécropsique publié par Minkowski. Cet auteur n'a pas noté des altérations spéciales de la glande hépatique; toute cirrhose faisait défaut; l'examen histologique révélait seulement un certain degré de surcharge pigmentaire et de surchage graisseuse. Il y avait un calcul dans la vésicule biliaire. La rate, énorme, pesait 1 kilogramme, mais somme toute son hypertrophie était surtout le fait de l'hyperhémie. Minkowski insiste plus spécialement sur l'état des reins; de coloration brunâtre, ils étaient semés au niveau des tubes contournés d'un dépôt de pigment brun, grenu, donnant les réactions du fer.

Castaigne a particulièrement observé la sidérose pigmentaire du foie, associée ou non à des lésions de cirrhose, veineuse ou biliaire, et d'angiocholite.

L'étude la plus minutieuse est celle de Vaquéz, Aubertin et Giroux; elle a trait à un sujet considéré par Hayem comme porteur d'un ictère infectieux chronique splénomégalique; les examens de sang ont mis en lumière la fragilité globulaire et permis de considérer

qu'il s'agissait en réalité d'un ictère hémolytique. L'autopsie de ce malade est d'un puissant intérêt. La rate, volumineuse, pesait 850 grammes; molle et gorgée de sang, elle paraissait pauvre en corpuscules de Malpighi; l'intérieur de l'organe renfermait de gros sinus dilatés, remplis de globules rouges; mais les sinus de moyen calibre ne paraissaient pas très congestionnés. Par contre, dans leur intervalle, c'est-à-dire dans les cordons de Billroth, l'accumulation des hématies, serrées les unes contre les autres, était considérable. Telle était la lésion essentielle. A signaler aussi quelques signes de macrophagie, plus prononcés dans les sinus que dans la pulpe. Les cellules endothéliales étaient gorgées de pigment ferrique. Aucune lésion d'angiocholite ni de cirrhose n'était apparente sur les coupes histologiques du foie. Les travées hépatiques rompues offraient des cellules bourrées de pigment ferrique. La sidérose rénale était modérée. La moelle osseuse enfin se trouvait en état de reviviscence. Pour étudier le rôle hémolytique possible de la rate, les auteurs précédents ont injecté la pulpe splénique dans la cavité péritonéale d'un cobaye. Consécutivement il se fit une destruction globulaire très marquée. La rate de l'animal offrait une sidérose intense; mais sans congestion des cordons de Billroth; la moelle osseuse était hyperplasiée; le foie restait indemne, sans surchage de pigment ferrique; il ne s'agit donc là nullement de la reproduction expérimentale des altérations de l'ictère hémolytique, et la destruction globulaire s'explique aisément par l'introduction dans l'organisme animal, sous forme de pulpe splénique, de globules étrangers appartenant à une

espèce différente; ces phénomènes de fragilisation et dissolution des hématies ne peuvent dès lors surprendre.

Oettinger a confirmé les constatations faites par Vaquez, Aubertin et Giroux. La rate (575 gr.), de coloration violacée, montrait une congestion prononcée des cordons de Billroth, tandis que les sinus, malgré leur dilatation, restaient presque vides; leurs parois contenaient de nombreux macrophages, bourrés de pigment ocre. Les ganglions du hile comportaient une surcharge pigmentaire manifeste. Au foie prédominait une congestion centro-lobulaire, accompagnée d'un certain degré de dégénérescence granuleuse avec surcharge pigmentaire centrale, même surcharge au niveau des reins. Quant à la moelle osseuse, elle se trouvait en état de rénovation embryonnaire. La vésicule, remplie d'une bile épaisse, contenait une quinzaine de petits calculs brunâtres et friables.

Gandy et Brulé ont récemment publié l'autopsie d'une malade dont Le Gendre et Brulé avaient antérieurement rapporté l'histoire. La vésicule était indemne. Le foie volumineux (1,900 grammes) n'offrait aucune lésion d'angiocholite, mais une congestion intense, au point de dissocier les travées; les cellules, d'ailleurs normales, contenaient du pigment ocre, mais les réactions caractéristiques du fer restèrent négatives. L'hypertrophie splénique (750 grammes) était due à une congestion très prononcée occupant les cordons de Billroth; à leur niveau la macrophagie était des plus restreintes, alors qu'elle était assez nette dans les sinus. Le fer se trouvait en faible abondance dans la rate; il

faisait défaut dans les reins. La moelle osseuse, d'une coloration rouge vif, était en pleine reviviscence.

A l'autopsie d'une malade entrée dans le service de mon maître, M. le professeur Roque, la rate est trouvée augmentée de volume, elle pèse 400 grammes et macroscopiquement déjà se montre congestionnée. Sur les coupes on distingue un tout petit nombre de corpuscules de Malpighi. Les globules rouges, tassés les uns contre les autres, sont l'indice d'une congestion splénique assez nette, mais qui ne prédomine pas dans les cordons de Billroth. Les sinus ne sont nullement privés de sang. En somme, il s'agit d'une congestion généralisée à l'organe. Peut-être dans ce cas la congestion des sinus trouve-t-elle une explication dans la gêne que la présence de noyaux néoplasiques, assez nombreux au niveau du foie, pouvait entraîner dans la circulation porte. Les signes de macrophagie sont très atténués. On remarque un léger degré de sidérose rénale. Sur les frottis de moelle osseuse, on parvient à colorer au Pappenheim quelques hématies granuleuses. Sur préparations fixées, on reconnaît une certaine abondance de myélocytes et d'hématies nucléées.

Dans un autre cas, dont je n'ai pu moi-même faire l'autopsie, la rate pesait 650 grammes ; elle présentait peu de sclérose, mais une grosse dilatation vasculaire ; il n'a pas été fourni d'examen histologique détaillé à son sujet. La moelle osseuse n'a pas été examinée, non plus que les reins. Il est donc impossible de tirer de cette observation, au point de vue microscopique, une conclusion sérieuse.

En ce qui concerne la malade de l'observation VI,

l'autopsie a permis de faire quelques constatations intéressantes. La rate était volumineuse, plus semble-t-il que ne le comporte une cirrhose hépatique même très intense ; les coupes histologiques ont d'ailleurs montré que l'hypertrophie n'était pas seulement sous la dépendance du foie. En effet, la congestion, des plus typiques, portait à la fois sur les vaisseaux, les sinus, dilatés et les cordons de Billroth, mais elle prédominait incontestablement au niveau de ces derniers. Les figures de macrophagie signalées par les auteurs ont été retrouvées, mais assez peu nombreuses. Il existait enfin sous la capsule épaissie une couche pigmentaire légère et les réactions du fer ont été positives. A part cette zone de peu d'étendue, on n'a trouvé aucun amas pigmentaire. C'est en somme sur certains points la confirmation des faits avancés par certains auteurs, mais ce cas plus complexe se prête moins à une description typique des lésions de l'ictère hémolytique. La cirrhose hépatique, extrêmement prononcée, coexistait avec des lésions cellulaires et formation de pigment ocre à l'intérieur des cellules. La sidérose rénale était légère. La moelle osseuse était en pleine reviviscence.

En somme, à quelques détails près, tous les protocoles d'autopsie concordent. Et, semble-t-il, c'est dans la rate qu'apparaissent les modifications les plus importantes. Habituellement très volumineuse, elle présente une congestion d'un type tout spécial, très rare, décrite pour la première fois par Ménétrier et Gauckler, la congestion des cordons, alors que la plupart des rates hyperhémiques se caractérisent par la dilatation des sinus gonflés d'hématies ; histologiquement donc il est

facile de faire un diagnostic étiologique. Les macrophages, peu nombreux dans la pulpe splénique, se rencontrent plus souvent, bourrés ou non de pigment ou de granulations ferriques, dans la paroi ou la lumière des sinus. La surcharge pigmentaire hépatique est de règle, mais il n'est pas constant que les réactions du fer soient positives. La sidérose rénale ne constitue pas une lésion fatalement reconnue. Enfin l'examen de la moelle osseuse décèle l'effort de l'organisme vers une rénovation sanguine en perpétuel état d'accomplissement.

EXPÉRIMENTATION — PATHOGÉNIE

Expérimentation.

Il n'est pas sans intérêt de signaler que les divers types cliniques d'ictères, du moins dans ce qu'ils ont d'essentiel, peuvent être reproduits expérimentalement.

La ligature du cholédoque provoque un ictère par rétention avec augmentation de la résistance globulaire (Vaquez et Ribierre); il ne se produit pas d'anémie et les hématies granuleuses font défaut (Widal, Abrami et Brulé). L'injection dans les vaisseaux de bile ou de sels biliaires, particulièrement du taurocholate de soude (Rist et Ribadeau-Dumas) accroît aussi la résistance globulaire.

En opposition avec les faits précédents se placent les cas d'ictères hémolytiques expérimentaux. On les réalise de préférence avec la toluylène diamine. Ce poison a été particulièrement essayé par Stadelmann, Afanasiev, Engel et Kiener, Meunier, enfin et surtout par Vast. Ce dernier auteur, dont les travaux sont des plus intéressants et précis, conseille l'emploi du chlorhydrate de toluylène diamine 1, 2, 4, qui a l'avantage d'être très soluble dans l'eau froide. Il se sert d'une solution à 1/50 dans de l'eau salée à 8 p. 1,000 et pratique l'injection parfois dans le péritoine, mais de préférence dans le tissu cellulaire sous-cutané. La dose

varie suivant le poids de l'animal; elle est de 2 à 6 centigrammes par kilogramme. Dans ces conditions on voit survenir chez le chien en expérience de la lassitude, de l'abattement, de l'inappétence, de l'ictère et souvent de l'hémoglobinurie. L'hématolyse est certaine et se traduit par une diminution de la résistance globulaire. Cette fragilité globulaire coïncide toujours d'après Vast avec une méthémoglobinhémie. La destruction globulaire s'effectuerait dans les organes hématopoiétiques et spécialement dans le foie. Le fer qui en provient s'accumule dans divers organes, surtout dans la glande hépatique. Dans sa thèse, Vast s'est borné à la seule question de l'hématolyse; en 1899 on ne connaissait pas l'ictère hémolytique; aussi de ses expériences ne cherche-t-il pas à tirer parti pour expliquer des faits cliniques.

Plus récemment, et dans ce but, Widal, Abrami et Brulé ont entrepris des recherches sérieuses. C'est également la toluyène diamine qu'ils ont employée, mais par la voie péritonéale, et ils ont produit des ictères suraigus et rapidement mortels en quarante-huit heures, ou bien des ictères à évolution torpide. Il se dégage de leurs travaux que la toluyène diamine engendre un ictère souvent très accusé, avec fragilité globulaire intense, surtout marquée pour les hématies déplasmatisées; un abaissement prononcé du nombre des globules rouges, une leucocytose très appréciable, l'apparition d'hématies granuleuses en grand nombre. Tous ces phénomènes durent quelques jours, puis rétrocédaient avec la diminution de l'ictère. Dans un cas (sur trois) l'hémoagglutination a été recherchée, mais il

n'existait ni iso ni autoagglutination. Widal, Abrami et Brulé ne semblent pas avoir trouvé comme Vast une méthémoglobinhémie allant de pair avec l'hyporésistance des hématies.

Ces auteurs ont également essayé de provoquer l'ictère hémolytique chez le lapin par l'emploi d'eau distillée. Dans ces conditions, il ne s'est pas produit d'ictère malgré la fragilisation considérable des hématies, et l'apparition d'une méthémoglobinhémie intense avec hémoglobinurie; le nombre des globules rouges diminua très notablement, et quelques heures, à un ou deux jours après l'injection, on notait des hématies granuleuses en une forte proportion. En un cas, celles-ci apparurent, bien que la résistance globulaire fût restée normale.

Chauffard et Fiessinger se sont surtout efforcés d'expliquer la genèse des hématies granuleuses. Ils ont établi d'abord que ces dernières n'étaient pas spécialement fragiles. On aurait eu tendance, en effet, à les considérer comme représentant l'un des stades de dégénérescence de l'érythrocyte, et de ce fait vouées à la destruction; il n'en est rien, et leur présence dans le sang n'explique nullement l'hyporésistance de ce dernier. Il y a plus. Chez des lapins ayant reçu une injection de sérum d'anguille, on observe aisément une hémolyse très prononcée, sans que les hématies granuleuses soient en proportion bien plus forte; il faut souvent attendre un ou deux jours pour les voir atteindre un pourcentage très élevé, alors que déjà l'hyporésistance des globules rouges diminue: « Il faut qu'un temps suffisant s'écoule pour qu'une réaction organique se produise. » C'est vraisemblablement une réaction médullaire.

J'ai personnellement pratiqué aussi un certain nombre d'expériences, soit sur des lapins, soit sur des chiens; sur des lapins, pour rechercher le lieu de production et la signification des hématies granuleuses; sur des chiens, pour obtenir un ictère hémolytique, plus ou moins superposable aux faits observés en clinique. Je ne les rapporterai pas dans tous leurs détails. Elles feront ultérieurement, lorsque quelques points auront été précisés, l'objet d'une publication spéciale. Je signalerai seulement que, chez un chien, une dose de 1 gramme de toluylène diamine introduite dans la cavité péritonéale a provoqué la mort au bout d'une vingtaine d'heures; il y avait eu ici une hémolyse énorme; le sérum était laqué, de coloration rouge assez intense; la dose était d'ailleurs trop forte pour un animal pesant 12 kil. Dans un autre cas, un chien pesant plus de 20 kil. reçut dans le tissu cellulaire du flanc droit 1 gramme de toluylène diamine; il se mit rapidement à présenter des phénomènes asthéniques intenses; sa voracité habituelle disparut et fit place à une anorexie très marquée; il restait abattu dans un coin, l'œil morne. La résistance globulaire avait subi chez lui une baisse considérable, à tel point que déjà à 0,70 se manifestait l'hémolyse. Les détails de cette expérience et d'autres semblables ne peuvent prendre place dans ce mémoire, d'autant qu'ils ne sont pas encore susceptibles d'éclairer la pathogénie des ictères hémolytiques.

Je pourrais citer des cas analogues au précédent. Mais quoi qu'il en soit de ces expériences, pas plus que les auteurs qui m'ont précédé dans cette voie, je n'ai pu tirer encore une conclusion formelle touchant la nature de l'ictère hémolytique.

Pathogénie.

Toute conception pathogénique, si elle veut être acceptée, se base nécessairement sur un ensemble de faits précis. C'est dire qu'une hypothèse tendant à établir la nature et l'origine des ictères hémolytiques doit s'appuyer sur les données de l'examen clinique et les recherches hématologiques, les constatations anatomopathologiques et les résultats fournis par l'expérimentation.

Une pathogénie n'est vraiment rationnelle que si elle explique d'abord chacun des symptômes essentiels de la maladie, et noue d'autre part un lien étroit entre ces symptômes, en les subordonnant les uns aux autres.

L'anémie, les hématies granuleuses, l'ictère acholurique, l'urobilinurie, la splénomégalie, la fragilité globulaire méritent d'être envisagés successivement.

Il est inutile d'insister longuement sur *l'anémie*. La diminution du nombre des globules rouges ne dépend certainement pas ici d'un processus d'anhématopoïèse; il suffit de rappeler que l'anisocytose et la polychromatophilie sont de règle pour concevoir que l'organisme cherche constamment à lutter contre la destruction incessante des hématies. Au besoin, ce que l'on sait à l'heure actuelle des *hématies granuleuses* viendrait plaider en ce sens.

Au début de ses recherches, Chauffard considérait ces dernières comme une altération pathologique témoignant d'une maladie du globule rouge, et préparant en quelque sorte l'hémolyse. L'opinion de Jolly est des plus

ingénieuses : cet auteur soutient en effet que l'état granuleux de l'érythrocyte dépend d'une hydratation, par conséquent d'un facteur d'hémolyse, mais les globules rouges « ont échappé à l'hémolyse et n'ont été que superficiellement touchés ». Désormais, il est bien acquis que les hématies granuleuses n'appartiennent pas exclusivement à l'hématologie de l'ictère hémolytique, et leur genèse paraît des plus simples. Si en effet, à l'exemple de Chauffard et Fiessinger, on injecte dans les veines d'un lapin quelques gouttes de sérum d'anguille, on provoque leur apparition ainsi qu'une forte réaction de la moelle osseuse; celle-ci renferme des normoblastes et surtout des mégaloblastes granuleux qui par perte de leur noyau donneront les globules rouges granuleux; ces derniers existent d'ailleurs dans la moelle osseuse en très grande proportion, tandis que rien n'est changé du côté de la rate. Mes constatations autopsiques viennent appuyer cette conception de l'origine médullaire des hématies granuleuses.

Au cours de l'ictère hémolytique, la coloration jaune de la peau et des muqueuses est des plus variables, tantôt à peine appréciable, tantôt aussi accusée que dans l'ictère par rétention le plus franc. Or même dans ce dernier cas on ne trouve pas de pigments biliaires normaux dans l'urine, mais seulement de l'urobiline. Cette élimination de l'urobiline est souvent considérable, au point que l'on peut se demander si cette dernière substance ne détermine pas par elle-même la jaunisse. Il n'en est rien. Nul n'ignore en effet que son pouvoir tinctorial est des plus faibles; elle-même est extrêmement diffusible et tend à s'éliminer au plus vite; on connaît

d'ailleurs des cas nombreux d'urobilinurie sans ictère ; en vain a-t-on essayé de provoquer la teinte ictérique des tissus par leur coloration artificielle par l'urobiline ; enfin, argument capital, l'urobilinhémie fait presque toujours défaut chez les ictériques hémolytiques : l'objection que la technique pour la déceler n'est pas assez sensible ne doit pourtant pas être négligée.

L'ictère est dû en réalité aux pigments biliaires qui de façon constante se retrouvent dans le sérum, et lui donnent une teinte plus ou moins verte. L'absence de tout phénomène d'intoxication biliaire dépend de l'absence des sels biliaires, seuls toxiques, comme l'ont admis désormais les physiologistes et les cliniciens.

Un point est d'explication malaisée. *Pourquoi l'ictère est-il acholurique ?*

En quelques cas sans doute la cholémie peu prononcée n'exige pas une élimination urinaire des pigments biliaires normaux. Mais la théorie ne vaut rien, lorsque le sérum est aussi fortement ictérique que dans une obstruction calculeuse chronique du cholédoque ou un cancer de la tête du pancréas. Prétendre que les tissus emmagasinent alors le pigment tandis que leur coloration s'accroît est inadmissible. Il ne semble pas en effet qu'on soit en droit de soutenir la transformation du pigment en urobiline au niveau du rein. Chimiquement le fait est possible et, par un simple phénomène d'hydratation, on peut, de la formule d'une substance, passer à celle de l'autre. Toutefois, malgré que Leube, Gilbert et Herscher, Mya et Patella apportent à la théorie de l'origine rénale de l'urobiline tout l'appui de leur autorité, cette théorie n'a guère de partisans. Si elle était exacte,

un ictère par rétention devrait s'accompagner d'une urobilinurie colossale, ce qui n'est pas. Les faits sont donc contre elle; dire qu'en pareille circonstance le rein reste comme étonné devant l'hyperabondance des pigments biliaires qui lui parviennent et les laisse passer en nature est une simple vue de l'esprit. Il ne reste donc plus, pour rendre compte de l'acholurie, qu'une seule hypothèse : celle d'une imperméabilité rénale, en quelque sorte élective, pour la bilirubine; elle est séduisante; rien ne la justifie actuellement, et derrière elle se cache notre ignorance.

Il paraît plus facile d'expliquer l'urobilinurie. Ce n'est pas ici le lieu de jeter un coup d'œil d'ensemble sur sa pathogénie. En tout cas chacune des théories rénale, hématique, histogénique et hépatique soulève des objections sérieuses à l'heure actuelle; la théorie intestinale semble avoir les préférences. Normalement, en effet, il se forme de l'urobiline aux dépens de la bile qui se déverse dans l'intestin; cette stercobiline fait défaut dans l'ictère par rétention; au cours des ictères pléiochromiques elle devient si abondante, qu'une partie peut être résorbée par la muqueuse, le foie ne l'arrête pas suffisamment et les urines l'éliminent. L'ictère hémolytique s'accompagnant de pléiochromie biliaire comportera donc dans sa symptomatologie l'urobilinurie. Cette pathogénie intestinale a pour corollaire obligatoire un certain degré d'urobilinhémie. Or celle-ci, dans la majorité des cas, fait défaut, ou du moins la technique habituelle de sa recherche est-elle insuffisante, à moins que l'urobiline ne circule dans le sang sous forme de chromogène. Troisième à noter cette urobilinhémie dans deux cas

d'ictère hémolytique, et l'urobilinurie était abondante. Cet auteur soutient même que l'on peut établir un rapport entre l'urobilinhémie et la fragilité globulaire.

Quoi qu'il en soit, le fait que l'urobilinurie se retrouve couramment dans des ictères hémolytiques de longue durée, compatibles avec un assez bon état général, mérite d'être signalé. Depuis trop longtemps on admettait, presque sans réserve, qu'elle témoignait d'une insuffisance hépatique. Gilbert l'un des premiers, puis Castaigne, ont eu le mérite d'enlever à ce signe urinaire toute signification pronostique fâcheuse. A lui seul il ne possède aucune valeur.

Je n'insisterai pas sur la pathogénie de la splénomégalie. Est-elle primitive ou secondaire? Ce sont là questions à discuter à propos de la pathogénie générale. Il en va de même de la notion de la fragilité globulaire et de la production du pigment biliaire en plein courant circulatoire ou dans les parenchymes viscéraux.

Maintenant, en effet, le problème se pose ainsi : la fragilité globulaire, l'état ictérique du sérum, la splénomégalie sont-ils solidaires l'un de l'autre; de ces manifestations, quelle est la première en date. A le solutionner s'essaient des théories différentes et d'inégale valeur. Je les exposerai en les faisant suivre des objections qu'elles soulèvent. Il en est trois principales : théories hépatique, splénique et hématique.

En 1898, à l'aide de cinq observations personnelles, Hayem décrit l'ictère infectieux chronique splénomégalique, qu'il range d'ailleurs dans le cadre des altérations hépatiques; l'étiologie est représentée dans quatre cas sur cinq par de l'hérédo-syphilis; en réalité, les stigmates

de cette dernière sont discutables. En tout cas, de ces cinq malades l'un est reconnu plus tard par Vaquez et Giroux porteur d'un ictère hémolytique, et un autre, au dire de Hayem lui-même, présente de la fragilité globulaire. Dès lors, quelle interprétation faut-il tirer de ces faits? Les conceptions de Chauffard et de Widal, sur lesquelles nous insisterons tout à l'heure, sont combattues par *Hayem*, qui reste fidèle à sa première conception de *l'origine hépatique* de la maladie.

Son raisonnement constitue un dilemme : la destruction des hématies s'effectue soit dans le plasma sanguin, soit dans les viscères.

Prenons le premier cas : on note alors de l'hémoglobinhémie ou de la méthémoglobinhémie; l'ictère est léger; or le sérum contient des traces d'urobiline, mais nullement des pigments biliaires; l'urobilinurie est prononcée. En somme, le fait essentiel, c'est que l'hémoglobine ne se transforme pas dans le sang circulant en bilirubine. Ce que l'on observe dans l'hémoglobinurie paroxystique vient à l'appui de cette manière de voir.

Le deuxième cas est représenté par l'anémie pernicieuse, ou encore la chlorose ou l'anémie des cancéreux. On ne peut nier qu'il y ait ici destruction globulaire, mais elle s'effectue dans les viscères; l'hémoglobinhémie fait défaut. On ne constate pas davantage de bilirubine dans le sérum.

Par ces deux exemples Hayem soutient que la destruction globulaire est incapable de donner naissance à de la bilirubine dans le sang. Tout biliphéisme comporte fatalement l'intervention de la cellule hépa-

lique. L'ictère d'origine hémolytique, au sens rigoureux du terme, n'existe donc pas.

Cette théorie est encore étayée par des faits expérimentaux. Après extirpation totale du foie, chez des oies, Naunyn a vainement essayé de provoquer un ictère expérimental. La suppression fonctionnelle de l'organe aboutit à un résultat analogue : Janovics abouche la veine splénique dans la veine rénale ; l'animal ainsi préparé ne présente plus d'ictère sous l'influence de poisons ictérigènes, tels qu'hydrogène arsénié, phosphore, toluylène diamine, car le sang splénique ne passe plus dans le foie.

Hayem n'explique pas très clairement la pathogénie qu'il admet pour les soi-disant ictères hémolytiques. Sans doute peut-on l'exprimer ainsi : la destruction globulaire ne pouvant être niée, il s'ensuit que le foie se trouve en présence de quantités trop considérables d'hémoglobine à transformer en bilirubine. Dans ces conditions il se produit une hyperbiligénie hépatique, telle que la bile ne suffit pas à l'élimination du pigment, et la bilirubine s'évacue à la fois par les deux pôles, biliaire surtout et sanguin aussi, de la cellule hépatique ; le sérum devient ainsi ictérique et les téguments se colorent.

— A cette théorie hépatique se rattache par certains côtés la *théorie leucopathique*, récemment soutenue par Feüllé.

Cette théorie hépatique est passible de graves objections. L'examen fonctionnel du foie montre que cet organe n'est pas altéré ; il a été précédemment fait justice de la prétendue valeur de l'urobilinurie comme stigmat

d'insuffisance hépatique ; dans les cas purs, où l'autopsie a pu être pratiquée, on ne notait ni cirrhose, ni angiocholite ; les interventions chirurgicales n'ont jamais non plus donné de bons résultats.

Si vraiment la cholémie a pour origine une résorption intrahépatique de la bile, comment se fait-il que le sérum ne contienne pas de sels biliaires ? Si l'on compare, en effet, l'ictère banal par rétention et l'ictère hémolytique, on est frappé des différences capitales qui les séparent. Dans ce dernier, tout signe d'intoxication fait défaut. Comment, dès lors, admettre que le foie fasse le départ entre les divers éléments de la bile entrant dans la genèse et la symptomatologie des ictères habituels ? Comment expliquer qu'ici interviennent les acides et sels biliaires, alors que, pour les ictères hémolytiques, seul le pigment est en cause ? A tout bien considérer, *l'ictère hémolytique ressortit à une cholémie pigmentaire*. Dès lors seules nous intéressent l'évolution du pigment et sa genèse.

Le foie ainsi éliminé comme facteur essentiel de l'ictère hémolytique, il importe d'apprécier où s'effectue la destruction du globule.

Minkowski, le premier, frappé du volume et des perturbations spléniques, émit l'hypothèse que toute la maladie résidait dans les lésions de la rate. Elle serait le fait d'une « anomalie singulière dans les modifications des pigments du sang, anomalie qui dépend peut-être d'altérations primitives de la rate ».

Cette théorie a été reprise et développée surtout par Chauffard, qui l'a faite sienne. Cet auteur rappelle que le médecin de Strasbourg a constaté de la sidérose ré-

nale, ce qui suffit à enlever au foie tout rôle primordial. Ainsi que l'indique Castaigne, en effet : « Quand la rubigine est formée par suite d'une fragilité particulière des globules rouges, on trouve toujours du pigment en quantité considérable au niveau des reins : c'est une signature anatomique constante de leur origine hématique. Au contraire, quand la production de la rubigine est due à une hyperhépatie, le rein est rarement infiltré. » Mais où se produit cette fragilisation des érythrocytes ?

La rate est en cause. — Tout témoigne de son intervention active dans les phénomènes de l'hémolyse, depuis son hypertrophie jusqu'aux altérations si spéciales de sa structure, si bien que « l'hypersplénie permet de supposer la splénohémolyse ». Sans doute, l'augmentation de volume de l'organe se constate au cours d'états hémolytiques qu'elle ne conditionne pas : c'est le cas, par exemple, pour l'hémoglobininurie paroxystique ou l'injection de toxiques, de poisons ou de sérums globulicides ; il s'agit alors de splénomégalies post-hémolytiques ; leur explication est aisée. Mais, en d'autres circonstances, il est impossible de retrouver dans le sang la cause même de la fragilité globulaire : l'ictère hémolytique congénital de l'adulte est dans de pareilles conditions. Dès lors, il faut bien incriminer un parenchyme ; le foie reste passif, il reçoit et élimine, mais partiellement, les produits de l'hémolyse ; la rate, au contraire, paraît la plus apte à intervenir dans la dissolution des hématies et l'on est en droit de parler de *splénomégalie hémolytique* ; Chauffard lui-même reconnaît que la preuve absolue de l'exactitude de cette

pathogénie n'est pas fournie, mais il croit fermement à la destruction des hématies au sein du parenchyme splénique, leur fragilisation étant ou non le fait de celui-ci. Il ne dit mot de la formation de bilirubine dans le sang et se contente d'avancer que le foie, recevant une quantité excessive de pigments d'origine sanguine, il en résulte un état de pléiochromie biliaire aboutissant à une résorption partielle du pigment qui passe ainsi dans le sérum.

Kranhals esquisse une explication assez voisine de la précédente.

La *théorie splénohémolytique de Minkowski-Chauffard* se base incontestablement sur des arguments sérieux. On sait bien, depuis les travaux de nombreux physiologistes, ceux de Landenbach entre autres, que la rate jouit de la propriété de détruire les globules rouges usés et d'emmagasiner leur fer. L'exagération de cette fonction normale pourrait aboutir à la production de l'ictère hémolytique. Rien, à l'heure actuelle, ne démontre de façon ferme la splénohémolyse.

Vaquez et Aubertin ont injecté à un cobaye de la pulpe splénique provenant d'un sujet atteint d'ictère hémolytique. L'animal a présenté une destruction globulaire intense; on pourrait prétendre alors que c'est là la preuve expérimentale que pourraient souhaiter les partisans de la splénohémolyse. En réalité, un résultat différent aurait été bien plus étonnant. Avec la pulpe, ont été introduits une quantité de globules rouges et de sérum humain dont l'action globulicide, vis-à-vis du sang d'une autre espèce, est de règle. L'expérience de Vaquez et Aubertin se retourne plutôt

contre la théorie de Chauffard, car les altérations viscérales et notamment spléniques, ainsi provoquées, ne rappelaient en rien celles de l'ictère hémolytique.

Feuillié injectant dans les artères spléniques de la toluylène diamine, exprime la rate; dans le liquide produit il cherche en vain à déceler la bilirubine.

Autre argument, mais de valeur moindre, contre l'opinion de Chauffard : rien ne s'opposant, en l'état actuel de nos connaissances, à ce que la destruction globulaire s'effectue en un autre lieu que dans la rate, on est en droit de soutenir que l'hypertrophie splénique tient seulement à l'exagération des réserves que la rate est tenue de faire. Lesné et Ravaut n'ont-ils pas obtenu constamment une splénomégalie marquée en injectant de l'eau distillée ou des sérums destructeurs d'érythrocytes? Les constatations histologiques sont alors d'explication facile : la surcharge pigmentaire est seulement le témoin et le reliquat de l'hématolyse.

Quant à l'absence de toute hypertrophie splénique, signalée dans l'une des observations de Benjamin et Sluka, elle ne mérite nullement d'entrer en ligne de compte dans une discussion pathogénique. Certes, les faits décrits par ces auteurs se rattachent vraisemblablement à l'étude des ictères hémolytiques, mais l'existence de la fragilité globulaire n'a pas été démontrée.

Widal et ses élèves sont partisans de la *théorie hémato-gène* des ictères hémolytiques. Une telle conception suppose la destruction des globules rouges dans le torrent circulatoire et la transformation de leur substance colorante en bilirubine; tout organe étant étranger à ces phénomènes.

Jusqu'ici la production du pigment biliaire dans le sang n'est pas démontrée ; en tout cas, elle est possible. Désormais apparaît erronée cette notion, encore classique cependant, d'une fonction biligénique exclusivement dévolue au foie. Une ecchymose en voie de disparition présente, à un moment donné de sa régression, une teinte bilieuse caractéristique ; la bilirubine s'y décèle alors aisément (Langhans, Quincke). De même au cours des hémorragies méningées ou des hématomes pleuraux, Froin a très nettement mis en évidence le pigment biliaire dans le liquide obtenu soit par ponction lombaire, soit par ponction pleurale. Dès lors, théoriquement du moins, rien ne s'oppose à la naissance du pigment biliaire directement dans le sang circulant. On aurait alors affaire à un ictère vraiment hémato-gène.

Cette théorie ingénieuse et séduisante ne s'appuie pas sur des faits très précis ; elle reste une hypothèse plausible, mais rien de plus. On peut cependant invoquer en sa faveur des raisons sérieuses.

Et tout d'abord cliniquement, les différences énormes qui existent entre les ictères par rétention et les ictères hémolytiques suffisent à étayer la théorie hémato-gène. Dans un cas l'ictère en lui-même est mal toléré ; il provoque du prurit, retentit souvent sur l'appareil circulatoire en déterminant de la bradycardie ; tous ces stigmates sont le fait de l'intoxication par les sels biliaires. Dans l'autre, rien de semblable et le sérum renferme uniquement la bilirubine ; tout se passe donc comme s'il s'agissait d'une « cholémie purement pigmentaire ». Que l'on ne vienne pas invoquer ici des

phénomènes d'immunisation tenant à la longue durée du processus morbide et à la permanence de l'ictère pendant des mois ou des années. Depuis les travaux de Rist et Ribadeau-Dumas, on est averti sur les conséquences de l'accoutumance de l'organisme, vis-à-vis notamment du taurocholate de soude : on note alors une hyperrésistance des globules rouges, l'augmentation de leur diamètre, l'absence de toute anémie, c'est-à-dire un ensemble de signes hématologiques totalement opposés à ceux de l'ictère hémolytique, que caractérisent précisément la fragilité globulaire, l'hypoglobulie et parfois la microcythémie.

Mais, dira-t-on, l'ictère hémolytique n'est à tout prendre qu'un ictère pléiochromique ; les urines et les matières fécales offrant un aspect identique dans les deux cas. Cet argument est sans valeur. L'ictère pléiochromique, et la maladie de Hanot en comporte le type le plus pur, s'accompagne en quelque sorte fatalement de stigmates d'intoxication biliaire. La résorption intrahépatique d'une partie plus ou moins grande de la bile implique fatalement en effet le passage simultané dans le sang et de ses pigments et de ses sels. D'autre part, en pareille occurrence, l'anémie, la fragilité globulaire font défaut.

L'ictère hémolytique n'est pléiochromique qu'en apparence ; c'est lui qui engendre la pléiochromie ; il n'en est pas la résultante pour les raisons que je viens de donner. Il engendre au contraire la pléiochromie, parce que expérimentalement la bile, ou mieux la bilirubine, injectée dans le torrent circulatoire, provoque une augmentation de la sécrétion biliaire qui devient épaisse, comme pois-

seuse et surcolorée. Ces expériences de Tarchanoff et de Vossius sont reproduites de façon permanente dans l'organisme du sujet porteur d'un ictère hémolytique.

Widal et ses élèves n'insistent pas sur la cause intime de cette fragilité globulaire qui serait à la base de toute la maladie. « Peut-être, chez les congénitaux, s'agit-il d'une véritable dystrophie native des hématies, d'une sorte de stigmatisme de dégénérescence hématique, transmissible héréditairement; peut-être, surtout chez les acquis, la fragilité globulaire n'est-elle que le résultat d'un processus toxique, d'origine endogène ou exogène. » En tout cas, on ne peut invoquer ni microbes, ni parasites (sauf le cas spécial de l'ankystomiase ou du paludisme), et la syphilis, tant héréditaire qu'acquise doit être déboutée du rôle que voudrait lui faire jouer Hayem.

En somme, la théorie hématogène suppose une hyperbiligénie d'origine sanguine et telle que le foie ne parviendrait pas à éliminer tout le pigment.

De la conception de Widal se rapproche beaucoup celle de Benjamin et Sluka. Ces auteurs envisagent deux hypothèses : ou bien il existe une anomalie de formation dans le système hématopoïétique, ou bien il y a une affection inconnue qui agit de façon nocive sur les globules rouges et ainsi détermine toutes les autres modifications pathologiques. La première de ces opinions est soutenue par Schlagenhauser. Cet observateur a publié des cas de maladies chroniques et familiales souvent mais non toujours accompagnées d'ictère; le foie et la rate étaient hypertrophiés; il existait des modifications sanguines portant sur le nombre des globules rouges et blancs. Or Schlagenhauser a constaté dans la

rate, les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse, de grandes cellules presque semblables aux cellules hépatiques, et il a admis une maladie systématique de l'appareil lymphatique et hématopoiétique. — Benjamin et Sluka admettent plutôt que l'on a affaire à une maladie du sang chronique et progressive avec ictère : la destruction globulaire serait à la base de l'ictère et de la splénomégalie.

Contre la théorie hématogène on peut rappeler que l'ictère n'est pas de constatation courante dans l'hémoglobinurie paroxystique et pourtant la destruction globulaire est ici des plus accusées ; l'hémoglobinhémie ne provoque pas la bilirubinhémie. A cela, Widal répond que l'hémoglobinhémie a une durée éphémère, et disparaît, au fur et à mesure de sa production, par l'élimination urinaire ; l'ictère n'a pas le temps de survenir comme dans ces processus lents mais persistants qui aboutissent à la production de l'ictère hémolytique ; d'ailleurs quand l'élimination urinaire est trop lente, on voit survenir l'ictère.

Une autre objection est que la substance colorante qui engendre l'ictère a fatalement d'après les conceptions actuelles (Stadelmann, Minkowski) une origine hépatique. Et si l'on admet une destruction globulaire importante, c'est au foie que revient la transformation du pigment sanguin en pigment biliaire ; il serait alors légitime d'admettre une *théorie mixte hématohépatogène*. Les cas de bilirubinogénèse extra-hépatique plus haut cités réduisent à néant cette argumentation.

Mais si la destruction globulaire s'effectue dans le sang circulant, celui-ci doit renfermer la ou les subs-

stances d'origine soit endogène, soit exogène qui fragilisent les hématies, et par suite le plasma ou le sérum posséderont un pouvoir hémolytique spécial; en réalité, à part une ou deux observations, le sérum n'avait aucune propriété hémolysante. Ceci n'est pas pour ruiner la théorie hémotogène; en effet la toluyène diamine provoque une destruction globulaire intense et un ictère expérimental hémolytique; or, dans ces conditions, le sérum n'exerce aucune hémolyse plus prononcée que normalement.

La plus grave critique que l'on puisse adresser à la théorie de Widal résulte de l'absence de toute hémoglobinhémie; et, d'autre part, on ne retrouve pas dans le sang circulant des macrophages renfermant des hématies. En réalité, il est quelques cas d'ictère hémolytique avec hémoglobinhémie, et Widal admet que la destruction des globules rouges est incessante, mais s'effectue à faibles doses; par suite, l'hémoglobinhémie et *a fortiori* l'hémoglobininurie ne peut s'observer qu'au cours des destructions massives des érythrocytes, sinon le pigment sanguin, au fur et à mesure de sa libération, devient pigment biliaire.

Vaquez et Aubertin, étudiant l'anatomie pathologique des ictères hémolytiques, ont été conduits à envisager la pathogénie de l'affection. Entre leurs mains, la théorie hémotogène se modifie assez profondément. Ces auteurs, en effet, croient au rôle, non pas primordial, mais cependant très important du foie; et l'ictère reconnaît pour origine une hypersécrétion biliaire; seul, le foie est capable de produire de la bilirubine; il la fabrique aux dépens du pigment ferrique venu de la rate,

mais ce dernier étant en excès, l'élimination biliaire emprunte les deux pôles vasculaire et biliaire de la cellule ; il y a hyperhépatie biliaire, avec ictère consécutif.

Néanmoins *l'hyperabondance des pigments ferriques conditionne cette hyperhépatie biliaire, de même qu'elle est conditionnée à son tour par la destruction globulaire*. Cette dernière peut être le fait d'une suractivité splénique, de cause inconnue, mais à la base de toute la maladie ; les tentatives de reproduction expérimentale, non pas des signes hématologiques, mais des lésions mêmes de l'ictère hémolytique, en injectant à des cobayes de la pulpe de rate d'un sujet atteint de cette affection, n'ayant pas réussi, Vaquez et Aubertin éliminent cette pathogénie ; et ils soutiennent alors que la rate sert en quelque sorte de condensateur aux érythrocytes fragilisés dans le torrent circulatoire — de là vient son hypertrophie — et peut d'ailleurs exercer sur ces globules son action destructrice normale vis-à-vis des hématies usées. En définitive, la succession des phénomènes se schématiserait ainsi : *lésion sanguine de cause ignorée aboutissant à la destruction globulaire, hypertrophie splénique secondaire avec formation d'un excès de pigment ferrique, hyperhépatie biliaire par suite de cette surabondance de pigment à transformer, et, consécutivement, ictère*.

Que conclure, en présence de conceptions pathogéniques aussi diverses ? Peut-on faire le départ des notions désormais acquises et des hypothèses ?

Il semble établi que l'ictère est un phénomène secondaire et résulte d'une destruction plus ou moins abondante des hématies. L'ictère par altération sanguine, quelle que soit la cause et le lieu de cette altération, mérite donc d'entrer dans le cadre nosologique.

Ce qui reste absolument hypothétique, c'est la cause de la fragilité globulaire. Le lieu même de la destruction des hématies reste, à l'heure actuelle, imprécis. Sur ce point les théories hémotogène et splénogène demeurent en présence. Que l'une ou l'autre soit exacte, il n'en va pas moins que l'on ignore si l'ictère résulte d'une hyperbiligénie soit hématique, soit splénique, ou est dû au contraire à une hyperbiligénie hépatique avec résorption d'une partie de la bile et passage dans le sang. Pourquoi, d'autre part, le pigment biliaire répandu à profusion dans le plasma, au moins dans les formes intenses de l'ictère hémolytique, ne s'élimine-t-il pas par les urines? S'agit-il d'une question d'imperméabilité rénale particulière que les épreuves habituelles ne peuvent mettre en évidence?

Il faut bien en convenir, la pathogénie des ictères hémolytiques est loin d'être élucidée. On peut, à peu près à coup sûr, dénier au foie le rôle primordial. Mais rien encore ne permet d'affirmer si l'hématolyse a son siège dans le sang circulant ou dans la rate. En m'appuyant sur les données physiologiques de Laudenbach, les travaux chimiques de Lapique et surtout sur les expériences assez probantes de Pugliese et Luzzati d'une part, Charrin et Moussu de l'autre, j'aurais tendance à me rallier plus tôt à la théorie spléno-hémolytique. C'est la rate qui normalement détruit les globules rouges; elle serait indispensable, d'après les auteurs précédents, à la richesse de la bile en pigments. Que son rôle normal s'exagère et l'ictère hémolytique est créé. L'expérimentation établira peut-être si ces idées théoriques ont quelque justesse.

Et cependant je ne puis m'empêcher, en terminant ce trop long chapitre de pathogénie, d'émettre *quelques réserves*. La famille d'ictériques dont j'ai rapporté en détail l'histoire ne se composait pas uniquement de sujets atteints d'ictère hémolytique; deux d'entre eux étaient simplement des cholémiques à des degrés plus ou moins accusés. Selon toute vraisemblance, à tous ces cas s'applique une pathogénie identique: pourquoi dès lors la fragilité globulaire apparaît-elle ici, tandis que là on constate une résistance normale? Serait-ce alors que la proposition plus haut énoncée et acceptée, d'une altération globulaire initiale source de l'ictère, n'aurait plus de valeur. Faut-il admettre une immunisation chez le père; chez la fille doit-on soutenir que le processus morbide ne date pas d'assez longtemps pour engendrer des phénomènes d'hémolyse appréciables par nos procédés actuels d'investigation, mais existant tout de même? Ou convient-il de reviser la pathogénie de la cholémie familiale et d'en chercher la cause dans une altération primitivement sanguine ou des organes hématopoiétiques? Ce sont là autant de questions que je pose sans les résoudre. Elles seront étudiées dans des travaux ultérieurs.

TRAITEMENT

Ce chapitre ne mérite pas de longs développements.

Un fait cependant reste bien acquis, mais d'ordre négatif : *l'abstention chirurgicale s'impose absolument*. Plusieurs des malades dont l'observation est rapportée plus haut ont subi une opération; leur insistance auprès du médecin, ou plus souvent encore une erreur de diagnostic de ce dernier, ont conduit à une cholécystostomie : la bile s'est écoulée un peu visqueuse, épaisse, par la voie nouvelle qui lui était ouverte, parfois même un calcul mou ou de la boue biliaire ont été extraits; mais aucune modification n'apparaît dans l'intensité de la jaunisse; les troubles anciens persistent; somme toute, le patient a couru les risques d'une intervention sérieuse, sans en tirer aucun profit. L'aventure peut avoir de plus graves conséquences; tel est le cas de cette femme dont Vaquez et Giroux ont publié l'histoire : obsédée de ne constater aucune amélioration dans son état, souffrant de douleurs violentes et permanentes dans le flanc gauche, elle réclamait une opération : une splénectomie fut pratiquée, la mort survint deux jours plus tard. L'ictère hémolytique, de par sa nature même, ne comporte aucune indication chirurgicale. Médecins et chirurgiens doivent savoir le reconnaître pour éviter toute imprudence préjudiciable à leurs malades.

La thérapeutique se limite donc aux moyens purement médicaux et leur efficacité est des plus douteuses, puisque en l'état actuel de nos connaissances elle ne peut se baser sur des données pathogéniques précises. Et tant que l'on n'aura pas découvert le lieu de production de la fragilité globulaire et la cause même de cette fragilité, il sera illusoire de compter sur une médication active.

Je dois il est vrai mentionner que Widal, Abrami et Brulé ont essayé une consolidation des hématies de leurs malades, par l'administration du *chlorure de calcium*; il était rationnel de fonder quelques espérances sur ce sel, mais les résultats obtenus n'ont pas été encourageants.

Dans quelques cas, l'ictère hémolytique acquis, épiphénomène compliquant une maladie antécédente, disparaît avec celle-ci sans traitement spécial.

Parfois enfin la quinine, jugulant des accès palustres, fait aussi s'éclipser l'ictère hémolytique qui les complique, de même que l'expulsion des ankylostomes entraîne la cessation de l'ictère hémolytique ankylostomiasique.

La médication pathogénique faisant en général défaut, on est confiné dans l'empirisme; on en est réduit à traiter les symptômes.

La fragilité globulaire mise à part, l'anémie constitue le symptôme essentiel de l'ictère hémolytique. Il convient de lutter contre elle, d'enrayer son évolution continue.

Chauffard a eu recours à *l'arsenic*; il l'employa à hautes doses sous forme d'arsénite de potasse en inje-

tions sous-cutanées. Il n'en obtint aucun effet. Il eut semblable échec avec *l'opothérapie médullaire*. L'un de mes malades a pendant plusieurs jours absorbé 50 à 100 grammes de moelle osseuse fraîche de bœuf ou de veau, mais il la supporta très mal ; elle lui occasionna des troubles digestifs et du dégoût. (obs. I.)

Les *préparations ferrugineuses* semblent mieux réussir. Dans un de mes cas d'ictère hémolytique congénital, le protoxalate de fer, à la dose de 0,20 à 0,40 centigr. a incontestablement fait régresser légèrement l'anémie, et amélioré l'état général. Vidal, Abrami et Brulé signalent également les bons effets du fer qui relève le nombre des globules rouges et accroît leur teneur en hémoglobine. Tandis que se poursuit cette rétrocession de l'anémie, l'anisocytose, la polychromatophilie, les hématies granuleuses persistent, ils constituent d'ailleurs l'une des preuves de la rénovation sanguine, et les éléments myéloïdes jeunes se retrouvent dans le sang circulant. Il est intéressant de noter que dans deux cas Vidal et ses élèves ont assisté à la disparition graduelle non seulement de l'anémie, mais de l'ictère et de la fragilité globulaire ; et cette guérison semble bien réelle, puisqu'elle persiste depuis plusieurs mois.

Repos et médication ferrugineuse, tels sont donc les agents thérapeutiques à notre disposition. Les résultats obtenus permettent de leur accorder quelque confiance, car ils constituent à tous le moins des adjuvants utiles, indispensables même, à l'effort réparateur et rénovateur de l'organisme.

CONCLUSIONS

I. — L'ancien ictère d'origine sanguine renaît sous une forme nouvelle avec la conception actuelle de l'ictère hémolytique. Toute question de pathogénie mise à part, est hémolytique tout ictère qui s'accompagne d'une diminution de la résistance globulaire.

II. — Étiologiquement, il convient d'en distinguer plusieurs variétés :

1° *Ictères congénitaux*. Il s'agit d'une affection souvent, mais non fatalement, héréditaire et familiale ; un ictère familial peut ne pas être hémolytique pour tous les membres d'une même famille. Le rôle étiologique de l'hérédo-syphilis n'est pas démontré.

2° *Ictères acquis*, de causes très diverses : empoisonnements ; états infectieux divers, pneumonie, fièvre typhoïde, streptococcie, paludisme, ankylostomiasse ; états anémiques ; cirrhoses hépatiques ; état de grossesse avec albuminurie, syphilis secondaire. Mais tous les ictères reconnaissant l'un ou l'autre de ces facteurs étiologiques ne sont pas forcément hémolytiques.

3° *Ictères des nouveau-nés*. Il s'agit de l'ictère décrit jusqu'à ce jour sous l'appellation d'ictère idiopathique.

III. — Cliniquement, l'ictère hémolytique se traduit par un ictère d'intensité variable, sans décoloration des

fèces, ni présence de pigments biliaires dans les urines; l'urobilinurie est presque de règle. Tout signe d'intoxication biliaire fait défaut.

On note une hépatomégalie légère, une splénomégalie de degré variable mais constante.

L'état anémique se révèle par la diminution du nombre des globules rouges et de la valeur globulaire. Anisocytose. Polychromatophilie. Réaction médullaire ébauchée. *La diminution de la résistance globulaire est le signe essentiel*; on la retrouve soit avec le sang total, soit avec les hématies déplasmatisées. Les hématies granuleuses existent en une proportion souvent très forte. Le sérum ictérique renferme des pigments, mais non des sels biliaires; il ne possède aucun pouvoir hémolytique particulier.

1° L'ICTÈRE CONGÉNITAL a pour signes hématiques spéciaux: la microcythémie et l'absence d'autoagglutination des globules rouges. L'évolution est généralement très longue, l'affection bien tolérée; suivant l'expression heureuse de Chauffard, « il s'agit d'ictériques plus que de malades ». Cependant les paroxysmes douloureux abdominaux sont plus fréquents et plus importants que ne l'indiquent les auteurs.

2° LES ICTÈRES ACQUIS s'accompagnent habituellement d'une splénomégalie plus accusée, de douleurs plus vives, d'un état général assez souvent mauvais. L'autoagglutination des hématies déplasmatisées du malade par son propre sérum, ou phénomène de Widai, est un signe de première valeur. Généralement le diamètre moyen des hématies est accru.

Comme *variétés cliniques*, il y a lieu d'envisager :

a) *Formes aiguës* (paludisme, pneumonie, ictère des nouveau-nés, etc.) ;

b) *Formes subaiguës* à :

type ictère catarrhal,

type ictère catarrhal prolongé pléiochronique,

type ictère infectieux à rechute ;

c) *Formes chroniques* usuelles ;

d) *Forme anémie pernicieuse* (Chauffard) ;

e) *Forme ictère grave* (Roque et J. Chalier), avec hémorragies profuses.

Ces deux dernières formes, bien que très sérieuses, sont susceptibles de guérison.

L'ictère acquis présente souvent dans son évolution des poussées successives ; il peut comporter des *rémissions* parfois de très longue durée, quelquefois même une guérison complète.

Le pronostic, des plus variables, dépend de la forme clinique observée et de l'état fonctionnel et anatomique des divers organes, notamment du foie.

IV. — Un ictère chronique, acholurique, lié à une splénomégalie plus ou moins marquée, doit éveiller l'idée de sa nature hémolytique possible.

Les hématies granuleuses en grand nombre rendent probable mais non certain ce diagnostic. Elles existent toujours dans les ictères hémolytiques, mais peuvent parfois se montrer indépendamment d'eux.

La fragilité globulaire constitue le signe essentiel, capital, et reste la pierre angulaire du diagnostic.

On ne devra pas confondre les ictères hémolytiques

avec les ictères hémolytiques, dans le cadre desquels rentrent certains ictères chloroformiques; avec les ictères hémoglobinhémiques et méthémoglobinhémiques, les ictères de l'hémoglobinurie paroxystique.

Tous les ictères congénitaux ne sont pas hémolytiques : certains sont en effet choluriques.

Certains ictères congénitaux acholuriques publiés par les auteurs, antérieurement ou postérieurement à la découverte de Chauffard, étaient sans doute des cas d'ictères hémolytiques, mais la fragilité globulaire n'a pas été recherchée.

Parfois un ictère chronique acholurique congénital, malgré sa similitude clinique avec l'ictère hémolytique, ne s'accompagne pas d'une diminution de la résistance globulaire.

L'ictère hémolytique n'a donc pas une individualité clinique absolue, mais seulement une individualité hématologique.

V. — Il existe, contrairement à l'opinion des auteurs, des rapports certains entre la cholémie familiale et l'ictère hémolytique (Cade et J. Chalié). L'ictère hémolytique, dans certaines de ses formes, n'est que l'exagération de la cholémie familiale; il en constitue le degré le plus accusé.

On doit aussi établir un rapprochement entre l'ictère hémolytique et certaines anémies splénomégaliques.

VI. — Au point de vue anatomopathologique, ce qui domine c'est une hypertrophie splénique due à une congestion portant, non sur les sinus, mais sur la pulpe elle-même. On observe fréquemment la surcharge pig-

mentaire et parfois la sidérose hépatique et rénale. La moelle osseuse est en état de reviviscence.

VII.—Expérimentalement, on peut reproduire l'ictère hémolytique, notamment avec la toluyène-diamine. Mais des expériences faites par les auteurs ou personnelles ne se dégagent aucune donnée permettant d'éclairer la pathogénie de l'affection.

Cette pathogénie reste encore obscure. Rien ne permet, à l'heure actuelle, d'affirmer le siège exact, ni la cause de la fragilité globulaire. Le rôle de la rate est-il primordial, cet organe intervient-il activement dans la destruction des hématies, ou bien son hypertrophie n'est-elle que la conséquence de cette globulolyse ? Rien n'autorise à donner de ces questions une solution définitive. Les théories splénogène et hématogène restent en présence. En tout cas, le rôle du foie, malgré tout indéniable, passe au second plan.

VIII. — Le traitement consiste dans l'emploi des préparations toniques usuelles, à base d'arsenic et surtout de fer. L'opothérapie médullaire est indiquée. Somme toute, la médication reste encore purement symptomatique. Toute intervention chirurgicale est formellement contre-indiquée.

Vu :

Le Président de la Thèse.

J. TEISSIER.

Vu :

Le Doyen,

L. HUGOUNEQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 9 novembre 1909.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI. -- Nouveau cas d'ictère hémolytique congénital et familial. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 16 octobre 1908, t. II, p. 329.
- ARMAND-DELILLE et FEUILLIÉ. — Un cas d'anémie splénomégaly avec fragilité globulaire. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 12 février 1909, p. 266.
- ASKANAZY. — Ueber einen interessanten Blutbefund bei rapid letal verlaufender pernicioser Anämie. *Zeitsch. f. Klin. Medicin.* Bd XXIII, 1893, p. 80.
- Ueber die Körnung des roten Blutkörperchen bei anämischen Zuständen. *Zeitsch. f. Klin. Medicin*, 1907.
- BASILE. — Gli itteri emolitici e l'infezione sifilitica. *Il Policlinico*, 1909, p. 1291.
- BÉNECH et SABRAZÈS. — Ictère hémolytique chronique avec splénomégaly. *Gaz. hebdom. des sc. méd. de Bordeaux*, 30 octobre 1909.
- BENJAMIN et SLUKA. — Ueber eine chronische mit Icterus einhergehende Erkrankung des Blutes. *Berl. Klin. Wochens.*, 26 août 1907, n° 34, p. 1065.
- BERNARD. — Origine syphilitique des ictères splénomégalyques. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1908, n° 4, p. 158.
- BERNARD et TROISIER. — Un cas d'intoxication saturnine. Accidents cérébro-méningés. Anémie et ictère hémolytique. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 22 mai 1908.
- BETTMANN. — Ueber eine besondere Form des chronischen Icterus. *Münchn. Mediz. Wochens.*, 1900, n° 23, p. 791.
- BIFFI. — Hématies granuleuses de Chauffard-Fiessinger et polychromatophilie. *Soc. medico chirurgica di Bologna*, 11 avril 1908.
- BIFFI et GALLI. — Recherches sur le sang et sur les urines de nouveau-nés et des nourrissons. *Journal de physiol. et de pathol. générales*, 15 septembre 1907, n° 5, p. 721.
- BIGART. — Les ictères hémolytiques. *Journal de médecine interne*, 30 janvier 1909, n° 3, p. 24.

- CADÉ. — Une famille d'ictériques. Cholémie familiale et ictères hémolytiques. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 30 octobre 1908, t. II, p. 421.
- CADÉ et J. CHALIER. — Ictère hémolytique et cholémie familiale. *Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 10 novembre 1908. *Lyon médical*, 29 novembre 1908, n° 48, t. II, p. 930.
- et J. CHALIER. — Contribution à l'étude des hématies granuleuses. *Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 9 novembre 1909. *Lyon médical*, 1909. *Province médicale*, 1909.
- CAGNETTO. — Sul comportamento della sostanza granulo filamentosa degli eritrociti nel corso dell' emolisi. *Archivio per le scienze mediche*, vol. XXXII, n° 1.
- Degli eritrociti basofili in alcuna discrasia sperimentali et del loro significato morfologico. *Riforma medica*, 1908, n° 8.
- CAMPANI e FERRARI. — Sopra un caso d'ittero cronico infantile. *Clinica medico italiana*, giugno 1908, n° 6, p. 394.
- CASTAIGNE. — Le foie et le fer. Leurs rapports à l'état pathologique. *Presse méd.*, 5 décembre 1906, p. 786.
- Les ictères hémolytiques avec sidérose pigmentaire du foie. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 15 novembre 1907, n° 32, p. 1211.
- CATHALA et DAUNAY. — Hématies granuleuses et résistance globulaire à la naissance et pendant les premiers jours. *Soc. biol.*, 9 mai 1908, p. 801.
- De l'hémolyse chez le nouveau-né. *Soc. obstétricale de France*, session 1908 ; discussion ; Bar, Queirel, Voron, Pinard, Doléris.
- Recherches sur le sang et sur l'urine des nouveau-nés pour servir à l'étude de l'ictère simple des nouveau-nés. *L'Obstétrique*, décembre 1908, n° 12, p. 561.
- A propos des considérations de M. Leuret sur l'ictère des nouveau-nés. *L'Obstétrique*, février 1909, n° 2, p. 142.
- CESARIS-DEMEI. — Stud. über die roten Blutkörperchen, etc. *Folia haemat.* Supplément H., I., 1907.
- Sulla varia tingibilità e sulla differenziazione delle sostanza cromatica contenuta in alcuni eritrociti. *Reale Accad. dei Lincei*, 1906.
- CHAUFFARD. — Pathogénie de l'ictère congénital de l'adulte. *Sem. méd.*, 16 janvier 1907, n° 3, p. 25.
- A propos de la communication de M. Vaquez. *Soc. des hôp. de Paris*, 15 novembre 1907, n° 32, p. 1201.

- CHAUFFARD. — A propos de la communication de M. Hayem. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 24 janvier 1908, n° 3, p. 138.
- Les ictères hémolytiques. *Sem. méd.*, 29 janvier 1908, n° 5, p. 49.
- Le syndrome splénohépatique dans le paludisme aigu. *Sem. méd.*, 20 janvier 1909, n° 3, p. 25.
- et FIESSINGER. — Nouvelles recherches sur la genèse des hématies granuleuses. *Soc. biol.*, 14 décembre 1907, t. II, p. 672.
- et FIESSINGER. — Ictère congénital hémolytique avec lésions globulaires. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 8 novembre 1907, n° 31, p. 1169.
- et FIESSINGER. — Recherches expérimentales sur les rapports entre l'hémolyse et les hématies granuleuses. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 29 nov. 1907, n° 34, p. 1367.
- et TROISIER. — Contribution à l'étude des hémolysines dans leurs rapports avec les anémies graves. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 10 juillet 1908, t. II, p. 94.
- et TROISIER. — Deux cas d'ictère hémolytique. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 30 octobre 1908, t. II, p. 411.
- et TROISIER. — Des rapports de certaines anémies splénomégaliques avec l'ictère hémolytique congénital. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 19 février 1909, p. 293.
- CLAISSE et SOCQUET. — Insuffisance mitrale traumatique. Asystolie. Gangrène des membres. Ictère hémolytique. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 29 mai 1908, n° 19, p. 769.
- CLAUS et KALBERLAH. — Ueber chronischen Icterus. *Berlin. Klin. Wochens.*, 1906, n° 46.
- COCKING. — A case of persistent jaundice of fifty years' standing. *Quarterly med. Journal*, 1903, p. 104.
- *COYNTON et SCOTT. — Ictère familial. *Soc. méd. de Londres*, 26 avril 1909.
- DARRÉ. — Sur un cas d'anémie ankylostomiasique avec fragilité globulaire et ictère hémolytique. *Bulletin de la Soc. de pathol. exotique*, 1909, t. II, p. 97.
- ETIENNE. — Sur un cas probable d'ictère hémolytique. *Revue méd. de l'Est*, 1^{er} novembre 1909, n° 17.
- FEUILLÉ. — Hémolyse, flux leucocytaires et ictère. *Soc. biol.*, 12 décembre 1908, t. II, p. 626.
- Leucopathies. Métastases. Albuminuries et ictères leucopathiques. *Thèse*, Paris, 1909.

- FIESSINGER et ABRAMI. — Des hématies à granulations. Procédés de coloration. Valeur sémiologique. *Revue de médecine*, 10 janvier 1909, n° 1, p. 1.
- *GALLOIS. — Ictère hémolytique dans un cas d'embolie pulmonaire. *Soc. méd. de Paris*, 28 décembre 1907.
- GANDY et BRULÉ. — Ictère hémolytique congénital. Autopsie. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 30 juillet 1909, t. II, p. 369.
- GAUCHER et GIROUX. — Note préliminaire sur l'ictère hémolytique de la syphilis secondaire. *Annales des maladies vénériennes*, juillet 1909, p. 481.
- GAUCKLER. — De la rate dans les cirrhoses et des cirrhoses de la rate. *Thèse*, Paris, 1905.
- Les modalités histologiques de l'hématolyse et le rôle de la rate dans l'évolution du pigment sanguin. *Archives des mal. du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1908, n° 7, p. 401.
- GERHARDT. — Die Pathogenese des Icterus. *Munch. Med. Woch.*, 1905, n° 19.
- GILBERT et LEREBoullet. — Des ictères acholuriques simples. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 2 novembre 1900.
- et LEREBoullet. — La cholémie simple familiale. *Sem. méd.*, 24 juillet 1901.
- et HERSCHER. — Les trois cholémies congénitales. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 25 novembre 1907, n° 32, p. 1203.
- HAYEM. — Ictère hématique par hémoglobinhémie. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 24 juillet 1891.
- et GHICA. — Ictère méthémoglobinhémique. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 23 juin 1897.
- Sur une variété particulière d'ictère chronique, ictère infectieux chronique splénomégalique. *Presse médicale*, 9 mars 1898, n° 21, p. 121.
- Nouvelle contribution à l'étude de l'ictère infectieux chronique splénomégalique. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 24 janvier 1908, n° 3, p. 122.
- HALLION. — Les fonctions du foie et de la rate dans leurs rapports avec les ictères hémolytiques. *Presse méd.*, 13 mai 1908, n° 39, p. 305.
- JACOB et LÉVY-VALENSI. — Un nouveau cas d'ictère hémolytique congénital. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 5 février 1909, p. 219.
- JOLLY. — Les granulations basophiles des hématies. *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1908, p. 288.

- *JONA. — Ittero emolitico da tubercolosi, etc. *Rivista veneta di scienze mediche*, n^{os} 1, 2, 1909.
- KÖRTE. — Beiträge zur chirurgie der Gallenwege und der Leber. *Berlin*, 1905.
- KORANYI. — Physiologische und klinische Untersuchungen ueber den osmotischen Druck thierischer Flüssig-Keiten. *Zeitschr. f. Klin. Medicin.*, 1898, XXXIV, p. 38.
- V. KRANNHALS. — Ueber kongenitalen Icterus mit chronischen Milztumor. *Deutsch archiv. f. Klin. Medicin.*, 1904, t. I, p. 596.
- LAPICQUE et VAST. — Action de la toluylène-diamine sur les globules rouges. *Soc. biol.*, 13 mai 1899, p. 368.
- LE GENDRE et BRULÉ. — Deux observations d'ictères hémolytiques, l'un congénital, l'autre acquis. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 22 janvier 1909, p. 112.
- LE PLAY. — Cirrhose hypertrophique alcoolique avec ictère hémolytique et hémorragies intestinales. *Société anatomique*, 29 octobre 1909.
- LESNÉ et RAVAUT. — Des rapports réciproques de l'hémoglobinurie, de la cholurie et de l'urobilinurie, consécutivement à l'hématolyse expérimentale. *Soc. biol.*, 14 décembre 1901.
- LEURET. — Etude sur quelques cas d'ictère des nouveau-nés. *Thèse*, Bordeaux, 1904.
- Étude sur la résistance globulaire du nouveau-né, envisagée spécialement dans ses rapports avec l'ictère idiopathique. *Gaz. hebdom. des sc. méd. de Bordeaux*, 29 mars 1908.
- A propos de la pathogénie de l'ictère du nouveau-né. *Obstétrique*, février 1909, p. 142.
- LÉVY. — De l'ictère infectieux chronique splénomégalique Hayem. *Thèse*, Paris, 1898.
- LORTAT-JACOB et SABARÉANU. — Deux observations d'ictère chronique familial. *Rev. de méd.*, 1904, p. 810.
- *MARAGLIANO. — Itteri emolitici. *Gazzetta degli ospedali e della cliniche*, 1908, n^o 46, 16 avril.
- *MARCHIAFAVA. — Ictère chronique hémolytique. *Accad. di med. Roma*, 20 décembre 1908.
- MASSAGLIA e TARABINI. — Contributo alla patogenesi dell' ittero da emolisi. *Gazzetta degli ospedali e delle cliniche*, 24 décembre 1908, n^o 154, p. 1655.

*MICHELI. — Note istologiche su di un caso di splenomegalia con ittero acolurico cronico acquisito. *R. acad. di med. di Torino*, 2 luglio 1909.

— Ittero cronico emolitico splenomegalico. *Rivista critica di clinica medica*, 11 settembre 1909, n° 37, p. 595.

MINKOWSKI. — Ueber eine hereditäre unter dem Bilde eines chronischen Icterus mit Urobilinurie, Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affection. *Verhandlungen des Congresses für innere Medicin* (Achtzehnter Congress). Wiesbaden, 1900, p. 316.

— Icterus und Leberinsufficienz. *Die deutsche Klinik*, vol. V.

MÖLLER. — Sur l'ictère chronique acholurique avec splénomégalie. *Berlin. Klin. Woch.*, 7 septembre 1908.

MOUSSOUS. — De la pathogénie de l'ictère idiopathique du nouveau-né érythrodermie ictérogène. *Province médicale*, 16 mai 1908, n° 20, p. 305.

ETTINGER. — Sur un cas d'ictère d'origine hémolytique non congénital. Étude des lésions anatomiques. *Soc. méd. des hôp. des Paris*, 16 octobre 1908, p. 391.

PICK. — Ueber hereditären Icterus. *Wiener Klin. Wochen.*, 1903, n° 17.

QUÉNU et KÜSS. — Note sur les ictères postchloroformiques. *Soc. de chirurgie de Paris*, 4 novembre 1908, p. 1108.

RENAUX. — Un cas d'ictère hémolytique congénital. *Soc. clin. des hôp. de Bruxelles*, 10 juillet 1909, p. 71.

RIBIERRE. — L'hémolyse et la mesure de la résistance globulaire. Application à l'étude de la résistance des globules rouges dans l'ictère. *Thèse*, Paris, 1902-03.

RIST. — A propos d'une communication de Chauffard et Fiessinger. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 29 novembre 1907, n° 34, p. 1371.

RIST et RIBADEAU-DUMAS. — Rôle de la rate dans l'immunisation expérimentale contre le taurocholate de soude. Augmentation du pouvoir antihémolytique du sérum humain dans l'ictère. *Soc. biol.*, 1904, p. 444.

— et RIBADEAU-DUMAS. — La splénomégalie liée à l'ictère et l'immunité acquise contre l'intoxication biliaire. *Tribune méd.*, 1905.

RIBADEAU-DUMAS. — Ictère et splénomégalie. *Thèse*, Paris, 1904.

RITTER v. STEJSKAL. Ueber hämolytischen Ikterus und über das Auftreten hämolytischen Vorgänge bei diesem und bei perniziöser Anämie. *Wiener Klin. Woch.* 13 mai 1909, p. 66.

- ROLLESTON. — Diseases of the liver, gallblader and bilde-ducts. *Londres*, 1905.
- ROQUE, J. CHALIER et NOVÉ-JOSSERAND. — Ictère hémolytique acquis. *Province médicale*, 4 septembre 1909, n° 36, p. 367.
- J. CHALIER et CORDIER. — Un cas d'ictère hémolytique acquis. *Soc. médicale des hôp. de Lyon* du 9 nov. 1909.
- ROSENFELD. — Ueber famil. Ikterus. *Deutsch. Med. Woch.*, n° 35, 1908.
- *ROSSI. — Contrib. alla conosc. degli itteri cong. emolitici. *Il Tommassi*, n° 9, 1909.
- SABRAZÈS, BOURRET et LÉGER. — Les hématies à granulations basophiles dans le saturnisme expérimental et clinique. XIII^e congrès de médecine, Paris, *Jour. de physiol. et de pathol. générale*, nov. 1900, p. 941.
- et LEURET. — Hématies granuleuses et polychromatophilie dans l'ictère des nouveau-nés. *Soc. Biol.*, 14 mars 1908, t. I, p. 423, et *Gaz. hebdomadaire des Soc. méd. de Bordeaux*, 15 mars 1908, n° 14, p. 423.
- SACQUÉPÉE. — Ictères hémolytiques d'origine paludéenne. *Bul. méd.*, 1908, n° 85.
- Ictère grave streptococcique. Formule sanguine des ictères hémolytiques acquis, avec réaction granuleuse retardée. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 22 janvier 1909, p. 464.
- SCHLAGENHAUFER. — Ueber meist familiär vorkommende histologisch charakteristische Splenomegalien, *Virchow's Archiv.*, für path. anat., 1907, p. 125.
- SENATOR. — Discussion dans la communication de Minkowski, voir plus haut.
- STARKIEWICZ. — Sur la pathogénie de l'ictère acholurique congénital. *Revue de médecine*, 10 janv. 1909, n° 4, p. 61.
- STRAUSS. — Ueber erworbene Formen des chronischen acholurischen Icterus mit Splenomegalie. *Berlin. Klin. Woch.*, 1906, n° 50, p. 1590.
- THOMPSON. — On congenital obliteration of the bilde-ducts. *Londres*, 1892.
- TIXIER. — Ictère d'origine hémolytique. Résistance des hématies déplasmatisées sensiblement normale. *Soc. Biol.*, 18 janv. 1908, t. I, p. 43.
- Réactions de la moelle osseuse dans un cas d'ictère hémolytique. *Soc. Biol.*, 25 janvier 1908, t. I, p. 108.
- TREVES. — A case of jaundice of sixteen years' standing, treated by operation (*Practitioner*, janv. 1899, p. 18).

- TROISIER. — Ictère et urobilinhémie hémolytiques au cours de la pneumonie. *Soc. Biol.*, 3 juillet 1909.
- VASSALE et ZANFROGNINI. — Sui globuli rossi giovani nel sangue circolante. *Riforma medica*, vol. II, nos 56 et 57, 1902.
- Vaquez et RIBIERRE. — De la résistance du sang au cours de l'ictère. *Soc. Biol.*, 1902, 26 juillet, p. 1074.
- et GIROUX. — Ictère chronique acholurique avec splénomégalie. ses relations avec l'anémie hémolytique. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 8 nov. 1907, n° 31, p. 1184.
 - et AUBERTIN. — Sur l'anatomie pathologique de l'ictère hémolytique. *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1908, n° 11, p. 609.
- VAST. — Action de la toluyène diamine sur les globules rouges. Contribution à l'étude de l'hématolyse. *Thèse*, Paris 1889.
- VERHOOGEN et RENAUX. — Un cas d'ictère hémolytique avec splénomégalie. *Soc. royale des sc. médic. et natur. de Bruxelles*, séance du 5 juillet 1909, p. 114. *Discussion* : GODART-DANHIEUX, SLOSSE, ZUNZ, BORDET, DEMOOR.
- VORON et BUÉ. — Rapport sur l'ictère du nouveau-né. *Soc. obstétricale de France*, session 1908.
- WIDAL et RAVAUT. — Ictère chronique acholurique congénital chez un homme de 29 ans. Augmentation passagère et légère du volume du foie et de la rate. Parfait état de la santé générale. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 21 nov. 1902, p. 984.
- et PHILIBERT. — La fragilité globulaire chez certains ictériques congénitaux. *Gaz. des Hôpitaux*, 19 septembre 1907, n° 107, p. 1275.
 - et ABRAMI. — Types divers d'ictères hémolytiques non congénitaux, avec anémie. Recherche de la résistance globulaire par le procédé des hématies déplasmatisées. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 8 nov. 1907, n° 31, p. 1127.
 - ABRAMI et BRULÉ. — Différenciation de plusieurs types d'ictères hémolytiques par le procédé des hématies déplasmatisées. *Presse méd.*, 9 oct. 1907, n° 81, p. 641.
 - ABRAMI et BRULÉ. — Hémolyse par fragilité globulaire et hémolyse par action plasmatique. *Soc. Biol.*, 19 oct. 1907, t. II, p. 346.
 - ABRAMI et BRULÉ. — Pluralité d'origine des ictères hémolytiques. Recherches cliniques et expérimentales. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 29 nov. 1907, n° 34, p. 1354.

- WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. — Diversité de types des hématies granuleuses. Procédés de coloration. *Soc. Biol.*, 21 mars 1908, t. I, p. 496.
- ABRAMI et BRULÉ. — Les ictères d'origine hémolytique. *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, avril 1908, n° 4, p. 193.
- ABRAMI et BRULÉ. — Autoagglutination des hématies dans l'ictère hémolytique acquis. *Soc. Biol.*, 11 avril 1908, t. I, p. 155.
- ABRAMI et BRULÉ. — Rétrocession des s. cliniques et des troubles hématiques au cours des ictères hémolytiques acquis. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 9 juillet 1909, p. 73, t. II.
- et JOLTRAIN. — Ictère hémolytique développé au cours d'une anémie post-hémorragique. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 9 nov. 1908, t. II, p. 468.

Sont marqués du signe * les indications bibliographiques concernant de très près les ictères hémolytiques, mais que je n'ai pu me procurer.

